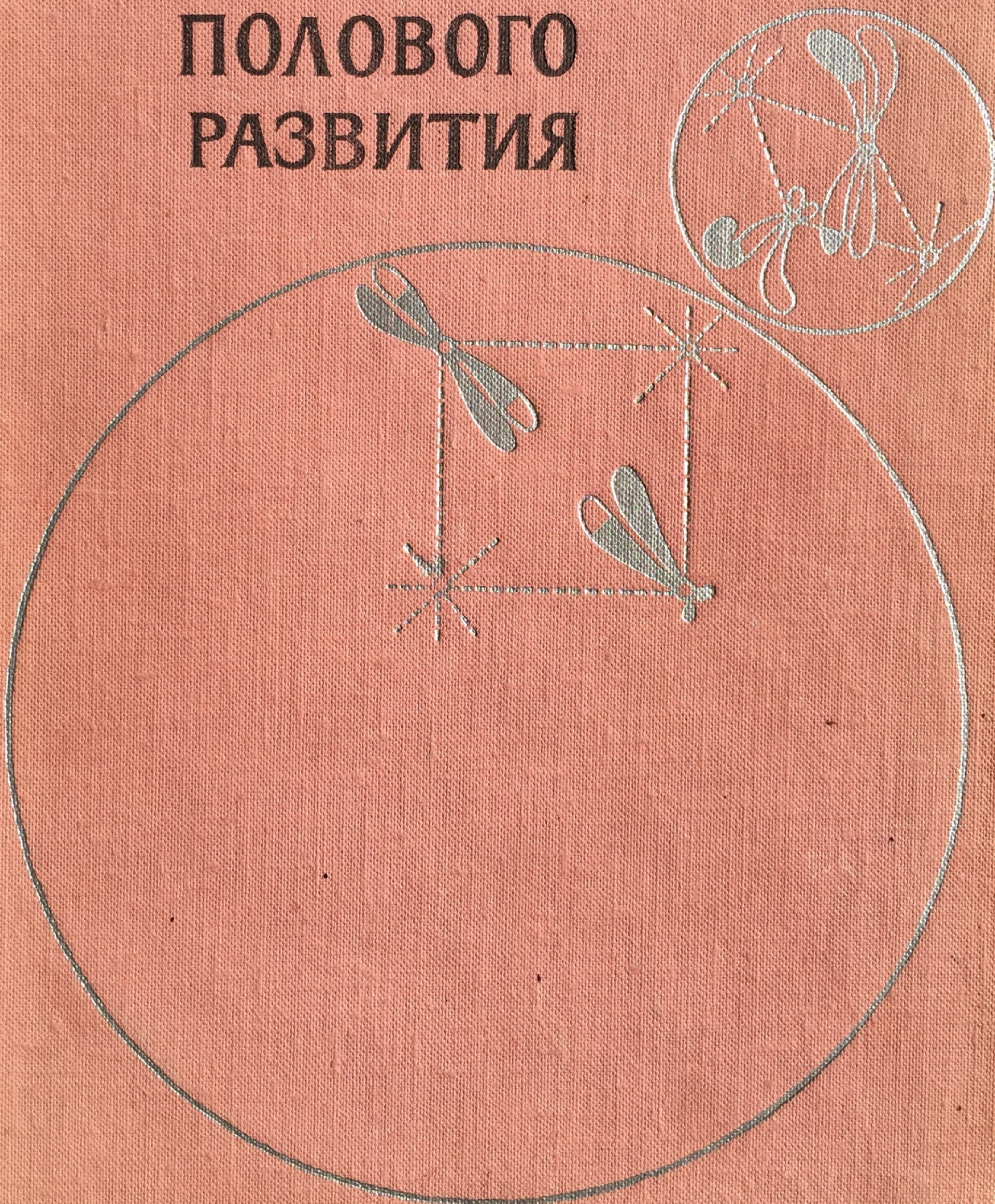
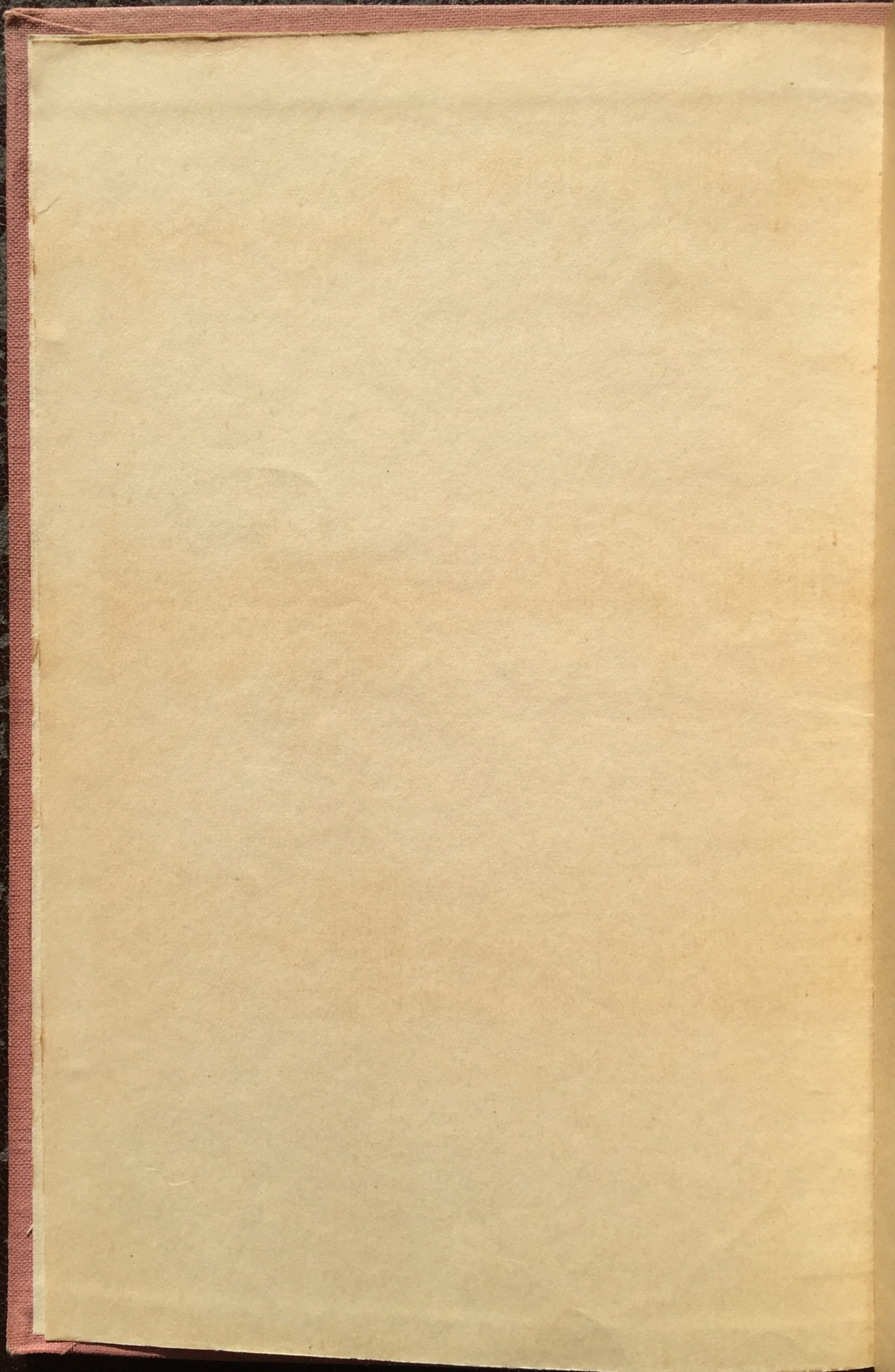


*Л. Л. Либерман*

**ВРОЖДЕННЫЕ  
НАРУШЕНИЯ  
ПОЛОВОГО  
РАЗВИТИЯ**









*Л. Л. Либерман*

# ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

(ГЕНЕТИКА,  
«ПАТОГЕНЕЗ»,  
КЛИНИКА)



1966

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
«МЕДИЦИНА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ  
ОТДЕЛЕНИЕ



В монографии освещены основы эмбриологии половых органов, генетика нормальной половой дифференцировки и ее нарушений, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение нарушений полового развития, а также общие вопросы дифференциальной диагностики у больных с интерсексуальными гениталиями и основные медицинские вопросы психологии пола при нарушениях половой дифференцировки. Особый раздел посвящен рентгенологическим изменениям при дисгенезии гонад. Книга предназначена для генетиков и врачей ряда специальностей — эндокринологов, педиатров, акушеров-гинекологов, урологов. Некоторые разделы книги представляют интерес для рентгенологов, психиатров и психологов.

За посл  
вого разви  
представле  
совершенно  
никли новы  
появились  
Такой прог  
биологическ  
ряд забол  
ниями — ка  
ского — Тер  
Клайнфель  
лезнями. Из  
что яички в  
тивной эндо  
прочих поло  
лены особен  
к аномалиям  
Понятие  
тельным, та  
чается и от м  
ской или жен  
кардинальны  
этой железы  
чительные на  
а в надпочеч  
полового раз  
как пола гон  
правильное о  
деленное о  
практическое  
в состоянии  
Именно такой  
ние этой книги  
Современн  
цировки основ



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
1 ГЛАВА	
Регуляция половой дифференцировки . . . . .	5
2 ГЛАВА	
Генетика нормальной половой дифференцировки . . . . .	27
Зародышевые клетки . . . . .	16
Половые хромосомы . . . . .	17
Мейоз . . . . .	22
Половой хроматин и его происхождение . . . . .	27
3 ГЛАВА	
Общий патогенез наружной половой дифференцировки . . . . .	34
Хромосомные аномалии и половая дифференцировка . . . . .	34
Половой хроматин при патологии . . . . .	40
Основные хромосомные аномалии . . . . .	45
Общий патогенез нарушений формирования половых органов . . . . .	50
Некоторые вопросы гормональной регуляции при нарушениях поло- вой дифференцировки . . . . .	52
Опухоли дисгенетичных гонад . . . . .	55
Проблема классификации нарушений половой дифференцировки . . . . .	59
4 ГЛАВА	
Дисгенезии гонад . . . . .	63
Генетика . . . . .	64
Распространение . . . . .	73
Патогенез . . . . .	74
Клиника . . . . .	78
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	94
Лечение . . . . .	96
Синдром Тернера у мужчин . . . . .	98



## 5 ГЛАВА

### Дисгенезия семенных канальцев . . . . . 100

Генетика . . . . .	101
Распространение . . . . .	103
Патогенез . . . . .	104
Клиника . . . . .	108
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	115
Лечение . . . . .	116

## 6 ГЛАВА

### Истинный гермафродитизм (амбисексуальность) . . . . . 117

Генетика . . . . .	117
Патогенез . . . . .	119
Клиника . . . . .	119
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	122
Лечение . . . . .	123

## 7 ГЛАВА

### Ложный мужской гермафродитизм . . . . . 124

Генетика . . . . .	124
Распространение . . . . .	127
Патогенез . . . . .	127
Клиника . . . . .	131
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	139
Лечение . . . . .	140
Анорхидия . . . . .	141

## 8 ГЛАВА

### Ложный женский гермафродитизм . . . . . 144

Врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников	144
Генетика . . . . .	145
Распространение . . . . .	146
Патогенез . . . . .	147
Клиника . . . . .	155
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	166
Лечение . . . . .	171
Липоидная гиперплазия коры надпочечников . . . . .	176
Прочие формы женского псевдогермафродитизма . . . . .	176

## 9 ГЛАВА

### Общие принципы дифференциальной диагностики интерсексуальных состояний . . . . . 179

## 10 ГЛАВА

### Некоторые вопросы психологии пола . . . . . 183

Половое поведение животных . . . . .	183
Психо-сексуальная ориентация . . . . .	186
Принципиальные установки диагностики пола . . . . .	190
Поздняя смена паспортного пола . . . . .	191
Влияние половых гормонов на половое поведение . . . . .	194

## 11 ГЛАВА

### Тихонов В. А. Рентгенологические изменения при синдроме дисгенезии гонад . . . . . 200

### Литература . . . . . 211



### Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
33	5 сверху	гамма-глобулине-	агаммаглобулине-
37	17 снизу	мии	мии
39	Табл. 3	Y-хромосом	хромосом
	2-я графа		
	2 снизу	XX/XXX	XXXX/XXXXY
	1 »	XXXX/XXXXY	XXXY/XXXXY
52	25 сверху	Xy/Xy	Xy, Xy
92	6 »	XO ← Xy ← Xy	XO ← Xy ← Xy
150	14 »	3—9 мкг	3—9 мг
150	15 »	2 мкг	5 мкг

Л. Л. Либерман



## ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние годы в изучении врожденных нарушений полового развития произошел резкий скачок вперед. Некоторые представления, существовавшие всего 10 лет назад, оказались совершенно неверными и сейчас полностью отброшены. Возникли новые гипотезы, выделены новые нозологические формы, появились эффективные методы лечения некоторых нарушений. Такой прогресс не случаен. Он связан с развитием основных биологических наук — генетики, эмбриологии, биохимии. Целый ряд заболеваний, протекающих с эндокринными нарушениями — как, например, дисгенезия гонад (синдром Шерешевского — Тернера), дисгенезия семенных канальцев (синдром Клайнфельтера), оказался по своей природе хромосомными болезнями. Изучение развития плодов млекопитающих показало, что яички в эмбриональный период являются чрезвычайно активной эндокринной железой и определяют формирование прочих половых органов. Наконец, биохимически были установлены особенности стероидогенеза, которые могут приводить к аномалиям полового развития.

Понятие «истинный пол» оказалось медицински несостоятельным, так как генетически большое число больных отличается и от мужчин и от женщин. Далее, само присутствие мужской или женской половой железы, ранее считавшееся наиболее кардинальным признаком пола, еще не определяет функции этой железы и потому не может быть критерием. Наконец, значительные нарушения стероидогенеза не в половых железах, а в надпочечниках могут приводить к тяжелейшим нарушениям полового развития. Как видно, определение «истинного пола» как пола гонады не выдерживает критики и оставлено. Однако правильное определение паспортного пола у больных с неопределенного вида наружными половыми органами имеет большое практическое значение, так как в настоящее время медицина в состоянии в очень большой степени помочь таким больным. Именно такой практической необходимостью и вызвано появление этой книги.

Современные представления о нарушениях половой дифференцировки основаны на данных эмбриологии, генетики, биохимии



и психологии. В то же время в диагностике и в лечении ряда нарушений половой дифференцировки еще не очень редки ошибки, которые можно избежать только при условии понимания всего многообразия и сложности проблемы.

В монографии излагаются современные представления о всех аспектах нарушений половой дифференцировки. В связи с этим мы сочли необходимым дать развернутую сводку сведений о генетике половой дифференцировки и ее нарушений. В СССР сейчас широко ведутся исследования в различных областях медицинской генетики, и нужда в такой сводке весьма велика.

За последние годы в отделе эндокринологии Института акушерства и гинекологии АМН СССР, руководимом действ. членом АМН СССР проф. В. Г. Барановым, проведен ряд исследований больных с нарушениями половой дифференцировки. В связи с различными аспектами таких исследований в них участвовали биохимики (И. Ю. Подольская, О. Н. Савченко, Е. Г. Соколов, Г. С. Степанов), цитогенетики (сотрудники лаборатории медицинской генетики АМН СССР, руководимой проф. Е. Ф. Давиденковой, Д. К. Верлинская, А. М. Пономаренко и сотрудник Института цитологии АН СССР Ю. Л. Горощенко), морфолог (сотрудник Института цитологии АН СССР В. М. Бреслер). Половой хроматин в большинстве случаев определялся В. В. Потиним, некоторые клинические наблюдения были проведены нами совместно с М. Г. Арсеньевой и А. М. Раскиным. Оперативные вмешательства проводились в отделении оперативной гинекологии ИАГ АМН СССР, главным образом М. В. Дубновым и Г. А. Савицким. Соответствующие исследования опубликованы, и мы отсылаем к ним читателя. Автор искренне благодарит всех своих товарищей по работе.

В данной книге автор привел в качестве иллюстраций некоторые из своих наблюдений. При этом основное внимание уделено клинической картине. Что касается некоторых теоретических вопросов генетики и эндокринологии, то недостаток места не позволил на них подробно остановиться, и интересующийся читатель найдет их в соответствующих статьях. Специальная глава, написанная В. А. Тихоновым, посвящена рентгенологическим изменениям при синдроме дисгенезии гонад.

Эта книга является первой издаваемой в СССР монографией, посвященной вопросам половой дифференцировки. В ней неизбежны недостатки, и за все критические замечания автор заранее выражает признательность.

Автор

Основы э  
эмбриональн  
отношении не  
обоого пола  
гоноциты — 3  
а оттуда миг  
Гоноциты об  
0,5 мм. Боль  
позднее дает  
Zuckerman, 19  
У челове  
беременности  
первичная поч  
теля, покры  
химы и прони  
вместе с гона  
тяжи. На нач  
гоноцитов не  
при отсутстви  
koff, 1950).  
Если дифф  
у плода длино  
тяжей. К 8 не  
дифференциро  
дают начало н  
которых поздн  
зуются поддер  
лежат гонад  
свет. Интерсти  
зепхимальных



# 1 ГЛАВА

## РЕГУЛЯЦИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

**Основы эмбриогенеза половых органов.** На ранних этапах эмбрионального развития зародыши млекопитающих в половом отношении недифференцированы, половая система у зародышей обоего пола закладывается одинаково. Зародышевые клетки — гоноциты — закладываются в энтодерме желточного мешка, а оттуда мигрируют в сторону закладки гонады (Witschi, 1948). Гоноциты обнаруживаются уже у зародыша человека длиной 0,5 мм. Большинство гоноцитов гибнет, но часть сохраняется и позднее дает начало зародышевым клеткам (Everett, 1945; Zuckerman, 1960; Turner, 1964).

У человеческого зародыша гонады возникают на 3—4 неделе беременности (длина зародыша 3—4 мм) в том же месте, где первичная почка (рис. 1). Гонада состоит из целомического эпителия, покрывающего первичную почку, подлежащей мезенхимы и проникших в гонаду гоноцитов. Постепенно эпителий вместе с гоноцитами пролиферирует в мезенхиму и образует тяжи. На начальных этапах развития гонады наличие в ней гоноцитов необязательно, но дальнейшая дифференцировка при отсутствии зародышевых клеток невозможна (Dantschkoff, 1950).

Если дифференцировка происходит в сторону яичка, то у плода длиной 14 мм начинается атрофия наружных частей тяжей. К 8 неделям половые тяжи претерпевают дальнейшую дифференцировку, они анастомозируют на периферии яичка и дают начало новым прямым тяжам, опускающимся вглубь, из которых позднее образуются канальцы. Из клеток тяжей образуются поддерживающие сертолиевы клетки канальцев, на них лежат гоноциты. На 7—8 месяце в канальцах образуется просвет. Интерстициальные лейдиговские клетки возникают из мезенхимальных элементов и располагаются между семенными



канальцами. Как видно, при образовании яичка развиваются внутренние слои (мозговой слой) гонады, где и формируются семенные канальцы. В образовании придатка яичка (эпидидимиса) участвуют глубокие слои канальцевой сети, канальцы первичной почки и вольфов проток.

Яички закладываются у нижней поверхности диафрагмы, но уже в 10 недель оказываются у входа в таз, а в последний месяц беременности через паховые каналы опускаются в мошонку, которая затем полностью изолируется от брюшной полости.

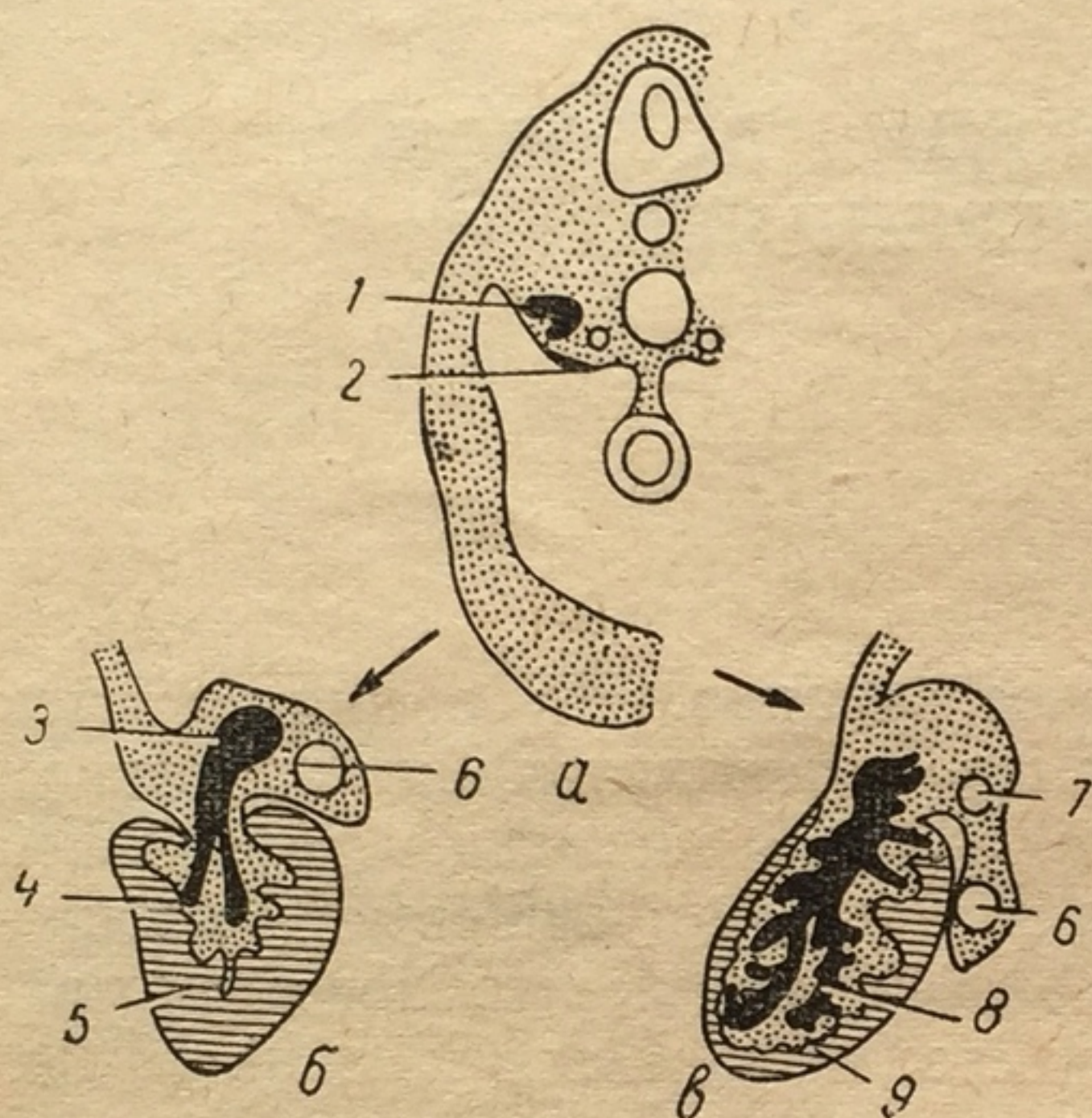


Рис. 1. Дифференцировка гонад (по Wilkins, 1958).

а — закладка недифференцированной гонады; б — яичник; в — семенник. 1 — первичная почка (мезонефрос); 2 — генитальная складка; 3 — дегенерирующий мезонефрос; 4 — rete ovarii (мезонефритического происхождения); 5 — корковый слой яичника (произошел из генитальной складки); 6 — мюллеров проток; 7 — вольфов проток; 8 — сеть семенных канальцев (мезонефритического происхождения); 9 — атрофирующийся корковый слой семенника.

их полов. Мюллеровы протоки у плода 5—6 недель образуются из эпителия уrogenитальной складки и могут рассматриваться как инвагинация вверх уrogenитального синуса. Вольфовы протоки возникают из собирательных канальцев первичной почки. У плода 8 недель мюллеровы протоки лежат латеральнее вольфовых, но в каудальном направлении они идут к средней линии, сливаются и образуют уrogenитальный синус. Дифференцировка происходит раньше у мужских плодов (Jost, 1961). К концу 10-й недели сохранившиеся канальцы первичной почки сливаются с сетью яичка и образуют часть эпидидимиса. Позднее вольфовы протоки образуют семенные пузырьки и семявыносящий проток. Мюллеровы протоки у мужских плодов к 12 неде-

Дифференцировка гонады в сторону яичника начинается лишь на 14-й неделе, когда в глубоких слоях гонады мезенхима уплотняется, а находящиеся здесь гоноциты гибнут. В периферических же слоях гоноциты окружаются фолликулярными клетками и сохраняются. Этот процесс заканчивается к 30-й неделе. К моменту рождения в яичниках имеется до 400 000 фолликулов, но примерно лишь 350 из них созревает за весь репродуктивный период. Как видно, при образовании яичника развивается наружный (корковый) слой гонады, в котором возникают фолликулы, содержащие гоноциты.

Половые протоки также закладываются одинаково у обоих полов. Мюллеровы протоки у плода 5—6 недель образуются из эпителия уrogenитальной складки и могут рассматриваться как инвагинация вверх уrogenитального синуса. Вольфовы протоки возникают из собирательных канальцев первичной почки.

Рис. 2. Схема системы мужских половых органов.

1 — почка; 2 — гонада; 3 — эпидидимис; 4 — семявыносящий проток; 5 — парадидимис; 6 — мюллеров проток; 7 — вольфов проток; 8 — семенные пузырьки; 9 — простата; 10 — мочеиспускательный канал; 11 — мошонка; 12 — яички; 13 — семенные канальцы; 14 — семявыносящий проток; 15 — простата; 16 — мочеиспускательный канал; 17 — пенис.

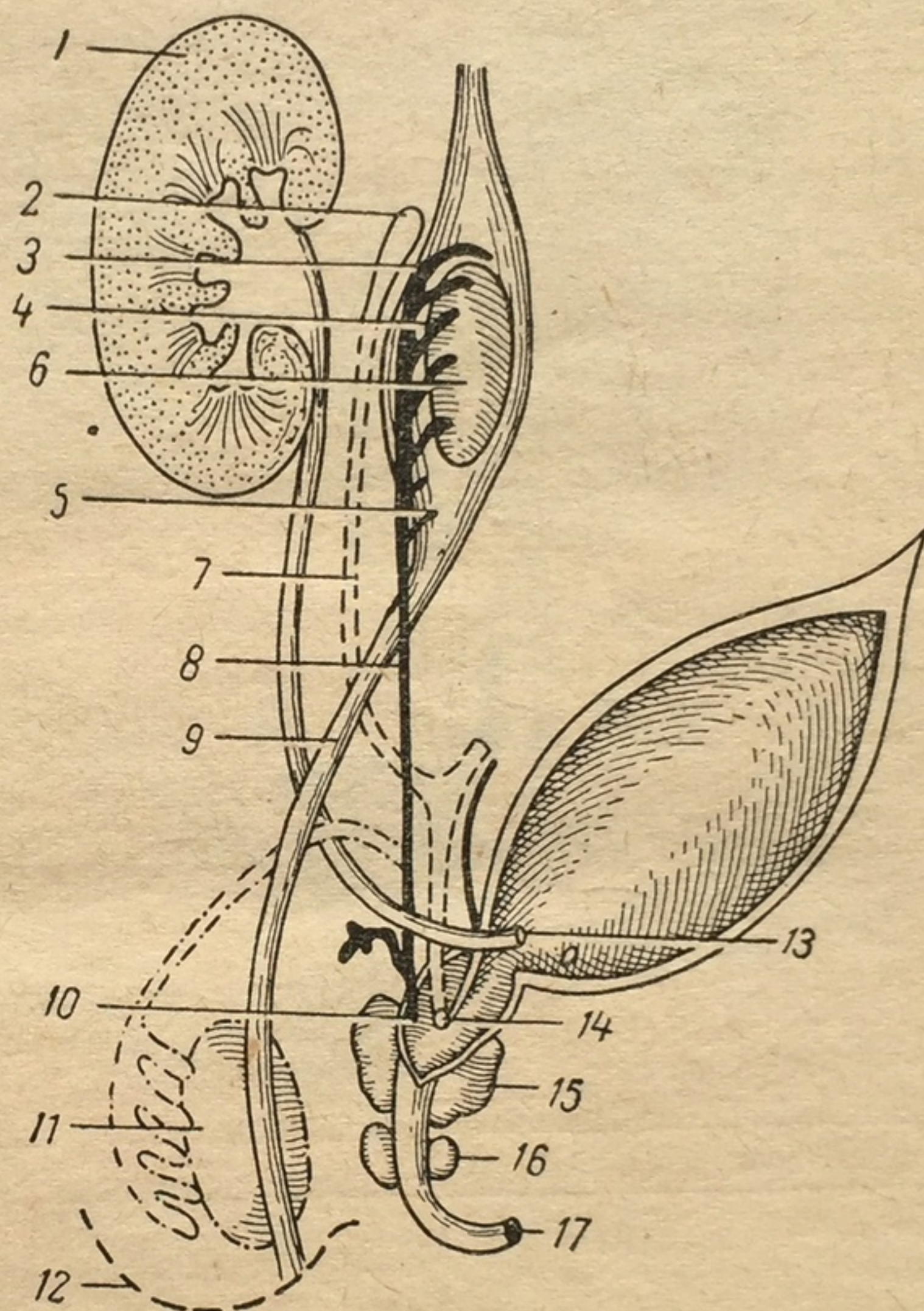


лям дегенерируют и сохраняются лишь в виде рудиментарных морганьевых гидатид и простатической маточки (рис. 2).

У женских плодов (рис. 3) из мюллеровых протоков образуются маточные трубы, затем мюллеровы протоки прорастают мезенхимными элементами, дающими начало мышечной части труб и миометрию. В месте слияния мюллеровых протоков образуется матка, а ниже из них же формируется верхняя часть влагалища. Вольфовы протоки у женских плодов атрофируются

Рис. 2. Схема мочеполовой системы мужчины (по Burgio, 1963).

1 — почка; 2 — гидатида; 3 — придаток эпидидимиса; 4 — эпидидимис; 5 — парадидимис; 6 — семенник; 7 — мюллеров проток; 8 — семявыносящий проток; 9 — направляющая связка яичка; 10 — ductus eiaculatorius; 11 — семенник после опускания в мошонку; 12 — мошонка; 13 — отверстия мочеточников в мочевом пузыре; 14 — utriculus prostatae; 15 — предстательная железа; 16 — бульбоуретральные железы; 17 — пенильная уретра. Сплошным черным отмечены вольфовы структуры.



и сохраняются лишь в виде рудиментарных пареофорона, эпофорона и гертнеровского канала. Таким образом, у мужских плодов развиваются вольфовы протоки и атрофируются мюллеровы, а у женских несколько позднее наступает развитие мюллеровых и атрофия вольфовых протоков.

Наружные половые органы у плодов обоего пола формируются из урогенитального синуса и образованного им полового бугорка — фаллуса (рис. 4, 5). На 7-й неделе начинается половая дифференцировка. У мужских плодов она заключается в том, что урогенитальный синус снаружи почти полностью закрывается. На нижней поверхности фаллуса возникает уретральная площадка в виде желобка, который постепенно как бы обтекается разрастающимися клетками фаллуса и превращается в трубку, после чего через 2—2½ недели образуется кавернозное тело уретры. Нарушение образования кавернозного







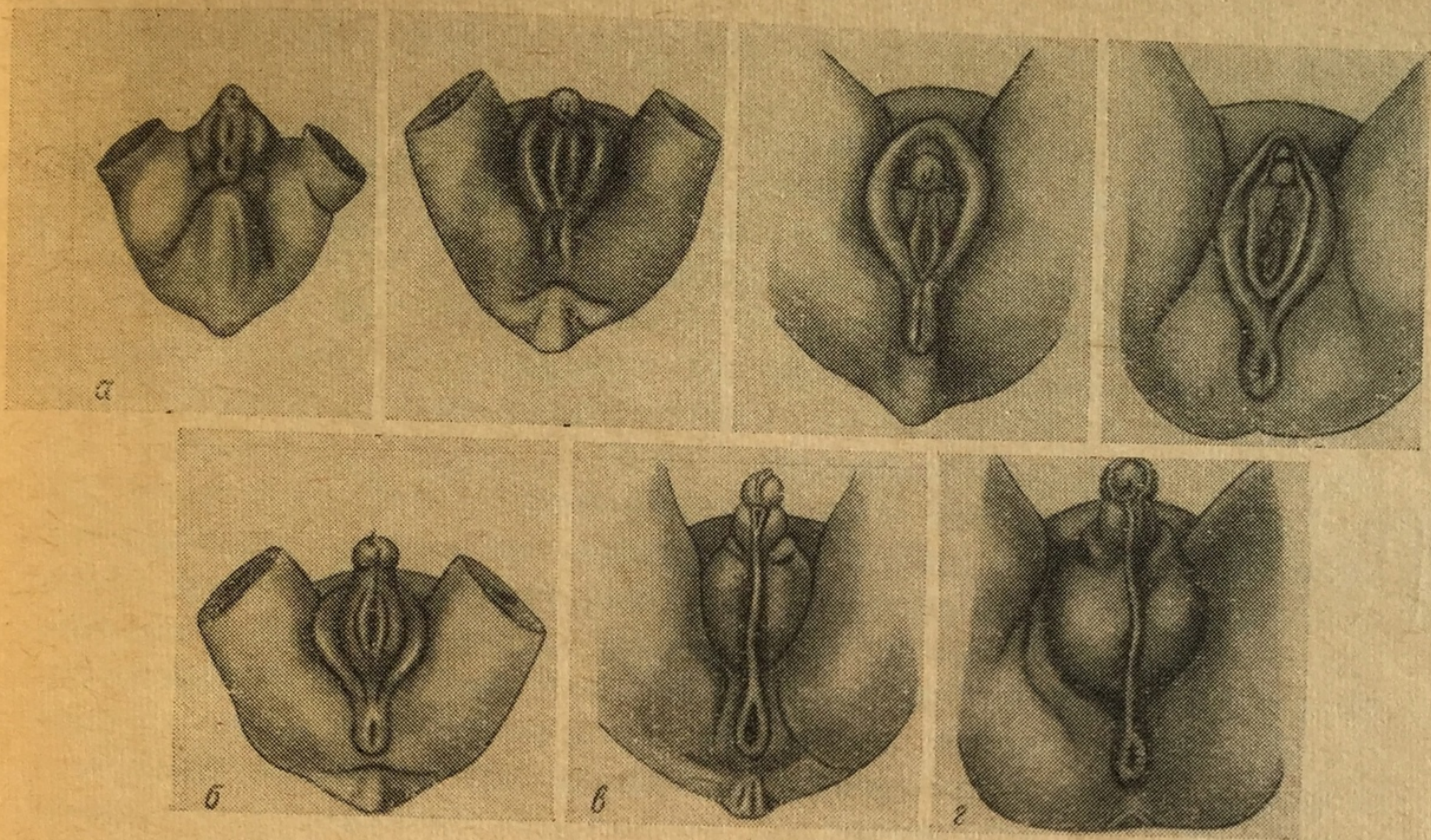


Рис. 4. Нормальная дифференцировка наружных половых органов.  
 а — плод 7 недель, недифференцированная стадия, произошло разделение клоаки на урогенитальный синус и прямую кишку; б — плод 10 недель: вверху — у женских плодов половой бугорок выступает вперед и превращается в клитор, генитальные складки превращаются в большие половые губы, уретральные — в малые; внизу — у мужских плодов половой бугорок превращается в половой член, уретральные складки начинают срастаться по средней линии, генитальные — превращаются в мошоночные валики; в — плод 12 недель: вверху — у женских плодов образуется преддверие влагалища, разделяются уретра и влагалище; внизу — у мужских плодов почти полностью сформировалась пенильная уретра, образуется головка полового члена; г — плод к моменту рождения: вверху — женский плод, внизу — мужской.

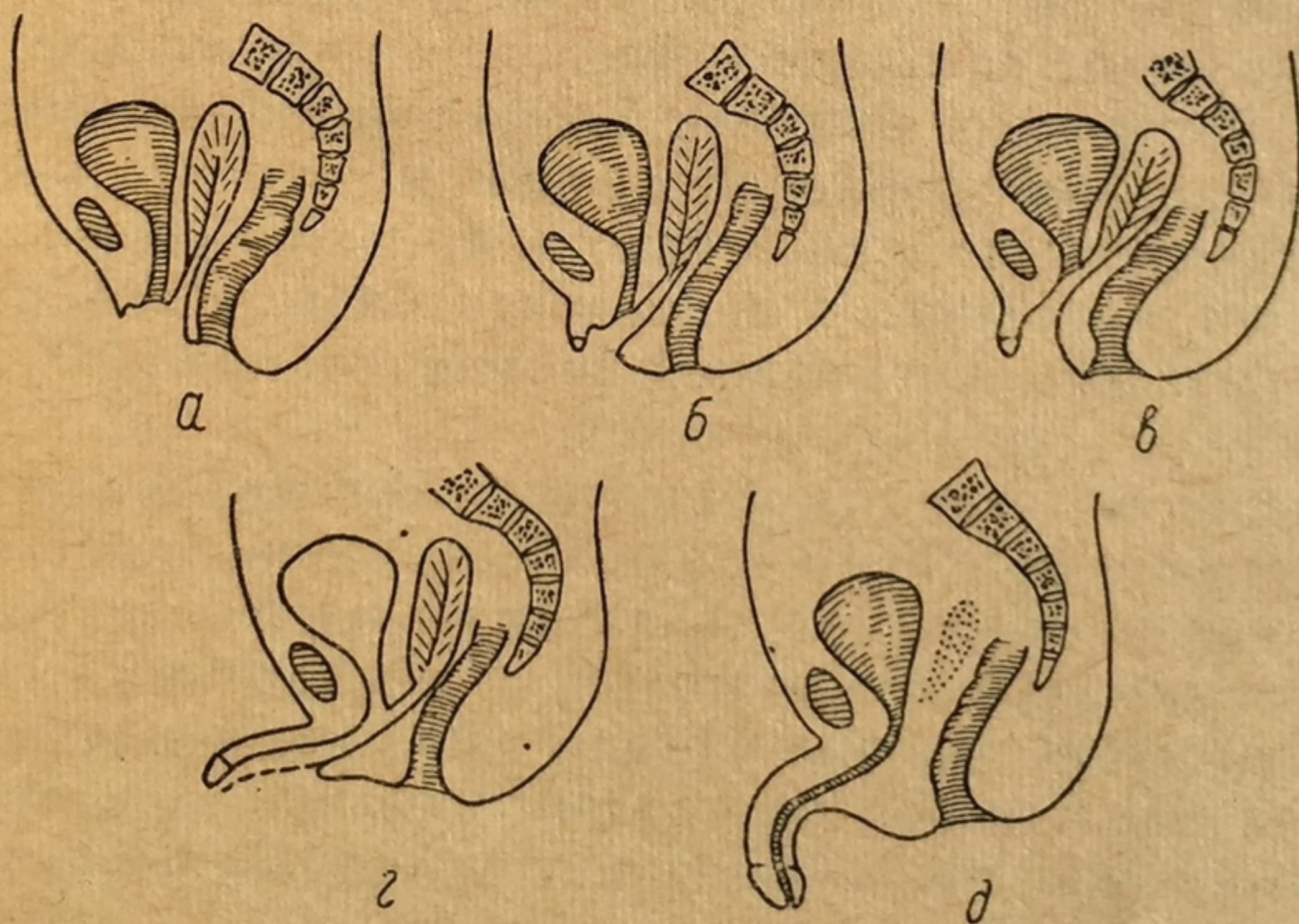


Рис. 5. Схема основных типов урогенитальной системы (по Overzier, 1961).

а — женский тип; б — *orificium externum commune*; в — урогенитальный синус; г — внутренний урогенитальный синус с пенильной уретрой или гипоспадией; д — мужской тип.



и бартолиниевы железы, которые соответствуют предстательной железе у мужчин.

Приведенное выше краткое описание показывает, что у плодов обоего пола половые органы проходят недифференцированную стадию, причем дифференцировка всех половых органов у мужских плодов протекает раньше, чем у женских, и почти полностью завершается уже к 12-м неделям внутриутробного развития. В связи с этим понятно, что наиболее грубые нарушения половой дифференцировки происходят именно при расстройствах ее самых ранних стадий.

**Регуляция половой дифференцировки.** В большой мере ход половой дифференцировки предопределен генетическим кодом, заложенным в ядре зиготы. Однако процесс эмбриогенеза зависит не только от генетических факторов, но и от ряда внешних по отношению к эмбриону условий, например от гормонов, попадающих в организм от матери. Кроме того, генетическая обусловленность половой дифференцировки не сводится к тому, что кариотип XX предопределяет нормальное развитие в женскую сторону, а кариотип XY — в мужскую. На ход половой дифференцировки оказывают влияние многие процессы, регулируемые не половыми хромосомами, а аутосомами. К ним относятся гормональные влияния гипофиза, коры надпочечников. Кроме того, вполне вероятно, что многие процессы, происходящие в половых железах, контролируются генами, локализованными не в половых хромосомах, а в аутосомах. Далее влияние генов на ход дифференцировки зачастую опосредовано многими звеньями морфогенеза, и нарушение любого из этих звеньев может привести к аномалиям развития. У эмбриона развитие каждой клетки зависит от ее взаимодействия с другими клетками, как соседними, так и находящимися в отдаленных частях организма. Сложность половой дифференцировки и относительная независимость отдельных ее этапов ясно видны при изучении нарушений полового развития. В данном же разделе мы рассмотрим основные процессы нормальной регуляции половой дифференцировки.

Для каждого этапа морфогенеза существует критический период развития (П. Г. Светлов, 1960). Раньше всего происходит дифференцировка гонады, затем — дифференцировка вольфовых или мюллеровых протоков, и последними дифференцируются наружные половые органы. Дифференцировка органов эмбриона находится под контролем особых «организующих веществ», специфических для каждого этапа. Природа их нередко остается неизвестной.

Прежде всего встает вопрос о влиянии половых гормонов или иных инкретов половых желез на развитие эмбриона другого генетического пола. Такое явление известно в зоологии под названием фримартинизма и наблюдается в случае наличия



анастомозов кровеносных сосудов при многоплодной беременности. В таких случаях плод мужского пола не страдает, а плод женского пола превращается в фримартина (псевдогермафродита с увеличенным клитором и сохраненными и вольфовыми и мюллеровыми протоками). Гонады таких плодов-самок гипопластичны и нередко состоят из семенных канальцев без сперматогенеза и без развития коркового слоя, который у самок должен был бы быть развит. Иногда гонады таких плодов превращаются даже в овотестис (Willier, 1921). Подобные нарушения описаны при беременности разнополыми плодами у коров, овец, коз и свиней (Moore, Rawson, 1958). Вероятно, причиной фримартинизма является поступление в женский плод инкретов семенника мужского плода, но эта весьма вероятная гипотеза не может еще считаться доказанной. Кроме того, фримартинизм наблюдается не у всех видов животных (Turner, 1964); у человека этого явления не бывает.

В настоящее время еще не установлено окончательно, какой процесс предопределяет развитие гонады в сторону преобладания коркового слоя у самок и мозгового — у самцов. Известно, что присутствие в ядре клетки Y-хромосомы предопределяет развитие гонады в сторону семенника, но какие «организующие вещества» являются посредниками в передаче информации от Y-хромосомы гонаде в целом — неизвестно.

У млекопитающих корковая часть гонады является основной в формировании яичника, а мозговая — в формировании семенника. Эти две части гонады не могут переходить одна в другую: постепенно одна часть развивается, а другая дегенерирует. Было предположено, что мозговая часть вырабатывает особое вещество — медулларин, а корковая — кортицин. Эти вещества вызывают местный эффект в той гонаде, где они образовались, и они антагонистичны гонаде противоположного пола, — например, медулларин вызывает атрофию коркового слоя (Э. Вичи, Э. Дэйл, 1962). Соответственно преобладанию одного или другого из этих веществ гонада развивается в сторону семенника или яичника, но сами эти вещества пока не выделены. Вероятно, медулларин является более активным. Об этом говорят опыты на кастрированных мышах, которым под капсулу почки пересаживали семенник и яичник плода. При этом семенник развивался нормально, а яичник превращался в овотестис, и в нем развивались семенные канальцы со сперматогенными элементами вплоть до сперматоцитов 2-го порядка. Таким образом, семенник служил источником морфогенетического вещества (Turner, Asakawa, 1964).

Поскольку дифференцировка гонад у некоторых видов животных может быть совершенно извращена стероидными гормонами, важно установить, не являются ли именно они «организующими веществами» развития гонад. В связи с этим приведем



кратко некоторые результаты опытов на животных. У рыб скормливанием с раннего срока развития эстрогенов удается превратить генетических самцов в функционирующих самок, а скормливанием андрогенов можно самок превратить в функционирующих самцов. Интересно отметить, что такие «превращенные в самцов самки» имеют, конечно, генетический пол самок. При таких воздействиях половых гормонов у рыб не происходит образования овотестиса, а наступает полное изменение структуры гонады (Yamamoto, 1959, 1963). У африканской лягушки эстрогены превращают всех самцов в функционирующих самок. Поскольку у этого вида гетерогаметны самки, то спаривание таких «превращенных самок» с настоящими самцами дает потомство, состоящее исключительно из самцов (Chang, Witschi, 1965). Пересадка яичка в полость тела зародыша может превратить самок в самцов. Все эти опыты показали, что в принципе гонациты могут превращаться как в мужские, так и в женские зародышевые клетки и окончательно формирует их дифференцировку в ту или иную сторону окружающая среда, т. е. структура гонады.

Все указанные опыты были проведены на низших позвоночных. У млекопитающих многочисленные опыты с введением половых гормонов приводили к нарушениям образования наружных гениталий, нарушениям полового поведения, повреждению гонады, но никогда не приводили к превращению гонады в железу противоположного пола. В связи с этим в настоящее время всеми признано, что вещества, вызывающие развитие одного слоя гонады в ущерб другому, не являются стероидными половыми гормонами.

Несколько больше известно о влиянии половых желез на формирование половых протоков. Приведенные выше исследования фримартинизма у скота впервые показали определяющую роль яичка в формировании внутренних половых органов, так как при фримартинизме страдала только самка из пары близнецов, но не самец, хотя обмен крови происходил между ними обоими. Далее, многочисленные клинические наблюдения говорят о том, что вещества, вызывающие дифференцировку половых протоков, действуют вообще местно, а не через кровь, так как при аномалиях полового развития дифференцировка протоков обычно происходит в зависимости от строения и функции именно гомологичной, т. е. расположенной на той же стороне, гонады. Более того, в экспериментах создание парабиоза между плодами кроликов разного пола на 23-й день развития не вызывало извращения пола (Jost, 1946), а у человека в тех случаях, когда был доказан химеризм эритроцитов, т. е. их происхождение от другого близнеца двуяйцевой двойни, также не отмечалось ни феминизации мужского, ни маскулинизации женского плода (Dunsford и др., 1953; Booth и др., 1957). Таким



образом, в настоящее время нет данных о том, что какие-либо вещества, выделяемые плодом другого пола, могут, попав с кровью в плод, извратить дифференцировку его внутренних половых органов.

Дифференцировка вольфовых и мюллеровых протоков находится под контролем организующих веществ гонадного происхождения.

Наиболее убедительные в этом отношении опыты проделаны Jost (1947, 1953, 1961), разработавшим методы воздействия на внутриутробный плод кроликов без нарушения их жизнеспособности. При кастрации эмбрионов кролика конечный результат зависел от времени вмешательства. Если у самцов кастрация проводилась не позднее 19-го дня развития, — сохранялись мюллеровы протоки, отсутствовали вольфовы, а наружные гениталии имели вид женских. При кастрации после 24-го дня развития самцов было совершенно нормальным. Операция в период между 19 и 24-м днями приводила к развитию разнообразных форм гермафродитизма с тем большим преобладанием мужских черт, чем позднее она была проделана в пределах этого срока, — при операции на 20—21-й день происходил органогенез по женскому типу, но все же имелась передняя простата, при кастрации на 22-й день имелись половой член (с гипоспадией) и матка. При операции на 23-й день наружные половые органы и половые протоки были почти совершенно мужского типа, но отсутствовал семявыносящий проток. Односторонняя кастрация в критические сроки приводила к сохранению мюллеровых протоков только на стороне операции, что ясно говорит о местном характере влияния яичка. Кастрация женских плодов никогда не сказывалась на ходе их половой дифференцировки. Следовательно, яичко вырабатывает какой-то эмбриональный гормон или гормоны, и действие их не может быть сведено к эффекту тестостерона, так как введение последнего усиливает развитие вольфовых производных, но не ведет к инволюции мюллеровых.

Сходные данные были получены на крысах при кастрации (Wells, 1946) и на мышах при облучении зачатков гонад (Raynaud, Frilley, 1947; Raynaud, 1950). При культуре *in vitro* половых путей зародышей крыс в возрасте 15—18 дней протоки зародышей обоего пола дифференцировались только в женскую сторону с потерей вольфовых протоков, причем добавление тестостерона к среде не вело к регрессии мюллеровых протоков, но усиливало развитие вольфовых. Если яичко было удалено на одной стороне, а протоки разделены на поверхности среды так, что правая и левая сторона находились в несообщающихся сосудах, — вольфовы протоки развивались только на стороне сохраненного яичка (Price, 1956). Как видно, влияние кастрации плодов в определенный период их развития можно свести к демаскулинизации мужских плодов. Следовательно, можно



считать, что существует некий нейтральный, недифференцированный тип половых протоков, находящийся очень близко к женскому, а развитие в мужскую сторону происходит в результате влияния гормонов семенника. Отсутствие его ведет к развитию протоков женского типа.

Наблюдения над различными формами врожденных нарушений полового развития у человека приводят к заключению, что яичко вырабатывает не один, а два инкрета,— один из них (нестероидный) вызывает инволюцию мюллеровых производных, а другой (стероидный) вызывает рост вольфовых (Jones, Wilkins, 1961).

Достаточно хорошо выяснен вопрос о дифференцировке наружных половых органов. У человека эти органы проходят недифференцированную стадию, когда они достаточно близки по строению к женским половым органам. У млекопитающих хорошо известна возможность вызвать гипертрофию клитора и сохранить урогенитальный синус у женских плодов введением беременной самке андрогенов. Это выяснено на обезьянах (Young и др., 1964), морских свинок (Dantschakoff, 1938) и других видах животных. Показательны также опыты на мышах (Turner, 1939; Raynaud, 1950): при введении самкам на 12-й день беременности тестостерона женские плоды маскулинизировались и становились стойко бесплодными. У таких крысят наряду с женскими внутренними половыми органами имелись также вольфовы производные, большой клитор и даже структура, напоминающая мошонку, причем влагалище открывалось в уретру или заканчивалось слепо. Такое влияние андрогенов можно предотвратить одновременным назначением прогестинов (Turner, 1964). При введении беременным крысам антиандрогена (сипротерона) у мужских плодов развивались женские наружные гениталии, имелось влагалище (Neumann и др., 1966). Кастрация плодов мужского пола у кроликов в опытах Jost приводила к дифференцировке наружных половых органов в женскую сторону.

На крысах также показано значение андрогенов. Если самке вводить тестостерон-пропионат по 10 мг на 16—17-й день беременности, то у женских плодов не развивается простаты из урогенитального синуса. При введении тестостерона на 20-й день она развивается, и одновременно наружные половые органы полностью маскулинизируются. При введении гормона на 22-й день вообще никаких нарушений не отмечается (Jost, 1961). Яички в эмбриональном периоде активно синтезируют тестостерон — это показано на плодах кроликов 18 дней (Lipsett, Tullner, 1965) и у плодов человека 15 недель (13 см) развития (Bloch и др., 1962). У человека при попадании в организм женского плода избытка андрогенов происходит маскулинизация наружных половых органов. Все эти данные показы-



вают, что в формировании наружных гениталий решающая роль принадлежит андрогенам: если их влияние отсутствует, формирование происходит в женскую сторону, и для этого процесса не требуется наличия эстрогенов.

Приведенные выше данные показывают, что развитие гонады находится под контролем гипотетических веществ, вырабатываемых корковым или мозговым слоем надпочечников и вызывающих регрессию противоположного слоя. Этот процесс детерминирован генетическим кодом. Последующее развитие внутренних половых органов проходит под контролем организирующих веществ, вырабатываемых эмбриональными яичками, которые уже в ранний эмбриональный период активно функционируют как эндокринные железы. Эти процессы не опосредованы гипофизом и заканчиваются раньше, чем может проявиться действие гипофизарных гормонов эмбриона. В то же время формирование наружных половых органов находится под контролем андрогенов, секреция которых подвержена гипофизарному контролю. В связи с этим удаление гипофиза у мужского плода кролика при его частичной декапитации на 18—19-й день внутриутробного развития в опытах Jost (1948, 1951) приводило к нормальному мужскому развитию внутренних половых органов, но к феминизации наружных. Эти изменения происходили параллельно нарушениям со стороны интерстициальных клеток и предотвращались введением плодам гонадотропинов. В то же время аналогичные опыты на мышах (Raynaud, 1950) и на крысах (Jost, Colonge, 1949) не показали какого-либо влияния гипофизэктомии на формирование гениталий. Возможно, отсутствие влияния гипофиза у отдельных видов животных может зависеть от воздействия на яички плацентарных гонадотропинов.



## 2 ГЛАВА

### ГЕНЕТИКА НОРМАЛЬНОЙ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Весь организм развивается из одной клетки, образовавшейся при оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом. Поэтому понимание генетического аппарата клетки возможно только при рассмотрении процесса, происходящего еще до оплодотворения, т. е. созревания зародышевых клеток.

#### ЗАРОДЫШЕВЫЕ КЛЕТКИ

Яйцо — весьма крупная клетка, диаметром около 130—140 мк, весом около 1,5 мкг. Созревающие яйцеклетки находятся в фолликулах яичников. При созревании фолликул разрывается, и содержимое его выходит в брюшную полость, а оттуда яйцо попадает в воронкообразную часть трубы и движется к матке. Если не происходит оплодотворения — яйцо рассасывается; если же оно происходит, то яйцо прикрепляется к эндометрию.

Человеческий сперматозоид представляет собой продолговатое образование, состоящее из головки, тела и хвоста. Головка имеет размеры примерно  $4,0 \times 2,5 \times 1,8$  мк, тело имеет длину 3—6 мк при ширине 1 мк, а хвост достигает длины 30—50 мк при очень маленькой толщине (менее 1 мк). Почти вся головка занята большим ядром клетки, цитоплазмы же в ней весьма мало.

В то время как ежемесячно обычно созревает одна яйцеклетка, сперматозоиды созревают в различных участках семенных канальцев яичек непрерывно в огромном количестве, так что в нормальном эякуляте обычно содержится около 200 000 000 сперматозоидов. Процесс сперматогенеза от сперматогоний до зрелых сперматозоидов длится 74 дня (Heller, Klermont, 1964).

При оплодотворении происходит слияние ядер сперматозоида и яйцеклетки.



## ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ

При делении клетки распределение цитоплазмы между двумя дочерними клетками происходит простым путем образования перетяжки. Деление же ядра протекает значительно сложнее. При делении, называемом митозом, на определенной стадии в ядре обнаруживаются хорошо окрашивающиеся хромосомы. Хромосомы, содержащие ДНК, являются носителями наследственной информации. В то время, когда в ядре становятся заметными хромосомы, в клетке образуется веретено в виде конусообразных нитей, идущих от одного конца клетки к другому и как бы соединяющих разделившуюся надвое центриоль. Хромосомы располагаются в экваториальной плоскости веретена, затем каждая делится на две идентичные хроматиды, соединенные между собой в одной точке, называемой центромерой. Именно центромеры и связаны с веретеном. Процесс образования двух хроматид представляет собой удвоение материала каждой хромосомы, т. е. репликацию ее ДНК (подробнее см.: А. А. Прокофьева-Бельговская, 1964). Затем центромеры делятся и расходятся вдоль веретена к противоположным концам клетки, увлекая за собой одну из сестринских хроматид. Таким образом, у каждого полюса клетки оказываются собравшимися вместе, как бы копии первоначальных хромосом, каждая из которых раздвоилась. Затем клетка окончательно делится на две, и каждая из двух дочерних клеток оказывается обладающей хромосомами, совершенно идентичными хромосомам родительской клетки. Так обеспечивается непрерывность передачи от клетки клетке наследственного материала.

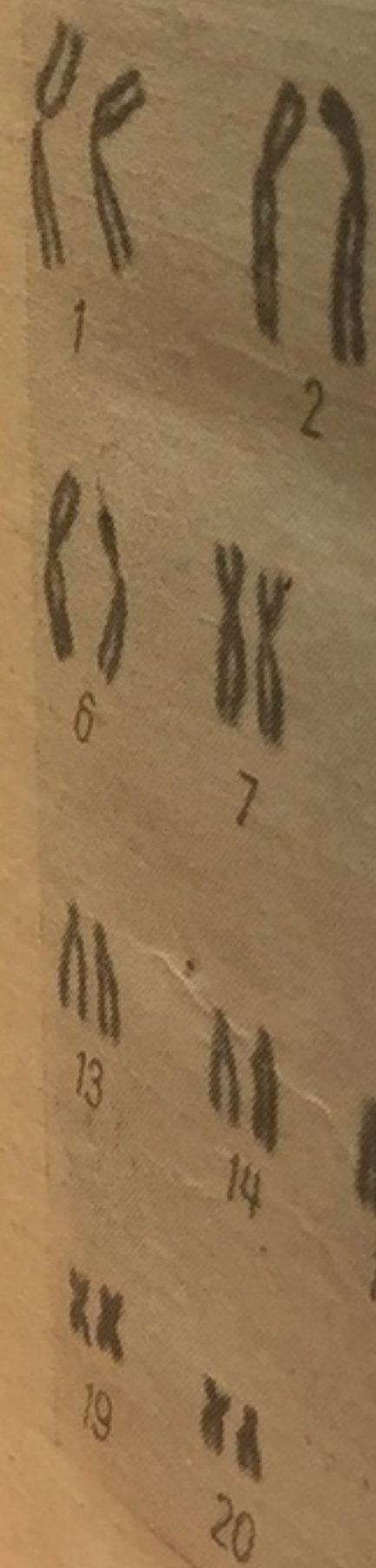
В каждой зародышевой клетке (гамете) имеется половинное количество хромосом; такой их набор называется гаплоидным. В оплодотворенном яйце (зиготе) и всех соматических клетках имеется диплоидный набор хромосом. Каждая хромосома состоит из множества генов. Все хромосомы, кроме половых, называются аутосомами и располагаются при мейозе парами. Таким образом, клетка обладает некоторым числом пар хромосом. В каждой паре гены, связанные с определенными наследственными характеристиками, располагаются на противолежащих друг другу местах, называемых гомологичными участками. Сама пара генов, расположенных в гомологичных участках хромосом, называется аллелями. Если обе аллели в двух хромосомах одинаковы, то такое состояние называется гомозиготным; если аллели различные — гетерозиготным. Понятно, что по одним признакам организм может находиться в гомозиготном состоянии, а по другим — в гетерозиготном.

Весь набор хромосом в целом называется кариотипом. Кариотип характеризуется как определенным числом, постоянным для каждого вида животных и растений, так и определенным



М / видом и структурой хромосом. Каждый вид животных имеет определенный набор хромосом. Точное число хромосом у человека выяснено в 1956 г. Tjio, Levan и оказалось равным 46 (ранее многие годы считали, что у человека 48 хромосом). Впервые число хромосом у человека было выяснено при исследовании культуры легочной ткани абортированных плодов, а через короткое время эти данные были подтверждены изучением половых клеток в семенниках у мужчин (Ford, Hamerton, 1956).

В настоящее время хромосомы человека изучают чаще всего либо в клетках пунктата костного мозга, либо в культуре лейкоцитов периферической крови, фибробластов кожи и других тканей. Принципиально методика заключается в том, что с помощью фитогемагглютинаина в клетках культуры ткани увеличивают частоту митозов (это не проводится при работе с костным мозгом), затем с помощью колхицина блокируют митоз на стадии веретена в тот момент, когда хорошо видны хромосомы в ядрах. После этого клетки обрабатывают гипотоническим раствором, который проникает в ядро, растягивает его и тем самым увеличивает расстояние между хромосомами; затем ядро раздавливают, чтобы привести все хромосомы в одну плоскость, после чего окрашивают и фотографируют под микроскопом (Ferguson-Smith, 1964; И. Л. Гольдман, Л. Я. Левина, 1964; И. Г. Пантова, 1965). Затем уже на фотографии вырезают изображения хромосом и располагают их в определенной системе. Такое упорядоченное расположение хромосом называется идеограммой. Само расположение хромосом, их номенклатура и принципы распознавания согласованы на двух международных конференциях в Денвере и Лондоне («Denver» study group, 1960; London conference..., 1964). Хромосомы, как указывалось выше, располагаются в мейозе парами, поэтому и обозначаются одним номером для обоих членов пары. Хромосомы располагаются на идеограмме в порядке убывания величины. Кроме того, для идентификации хромосом служит положение центромеров (центральное, промежуточное и краевое), которые делят хромосому на длинное и короткое плечо, и наличие или отсутствие вторичных перетяжек и особых отшнурованных участков (сателлитов). Самые крупные хромосомы относятся, таким образом, к 1-й паре, самые мелкие — к 22-й паре. Далеко не всегда можно распознать каждую пару хромосом; обычно удается разделить хромосомы лишь на определенные группы: 1—3, 4—5, 6—12, 13—15, 16—18, 19—20 и 21—22 пары. Особо выделяются половые хромосомы, являющиеся у женщин парными, а у мужчин непарными. Большая половая хромосома (X-хромосома) относится по величине к группе хромосом 6—12-й пары, а маленькая Y-хромосома, имеющаяся у мужчин, — к хромосомам 21—22-й пары (рис. 6).





ых имеет  
ом у че-  
авным 46  
омосом).  
ри иссле-  
плодов,  
ны изуче-  
1, Hamer-

ще всего  
туре лей-  
и других  
что с по-  
ни увели-  
е с кост-  
митоз на  
омосомы  
ским рас-  
ем самым  
дро раз-  
лоскость,  
роскопом  
на, 1964;  
зают изо-  
системе.  
тся идео-  
латура и  
народных  
оур, 1960;  
ось выше,  
тся одним  
аются на  
того, для  
ров (цент-  
ромосому  
е вторич-  
геллитов).  
ом, к 1-й  
да можно  
разделить  
-5, 6-12,  
отся поло-  
у мужчин  
осомы) от-  
ры, а ма-  
ромосомам

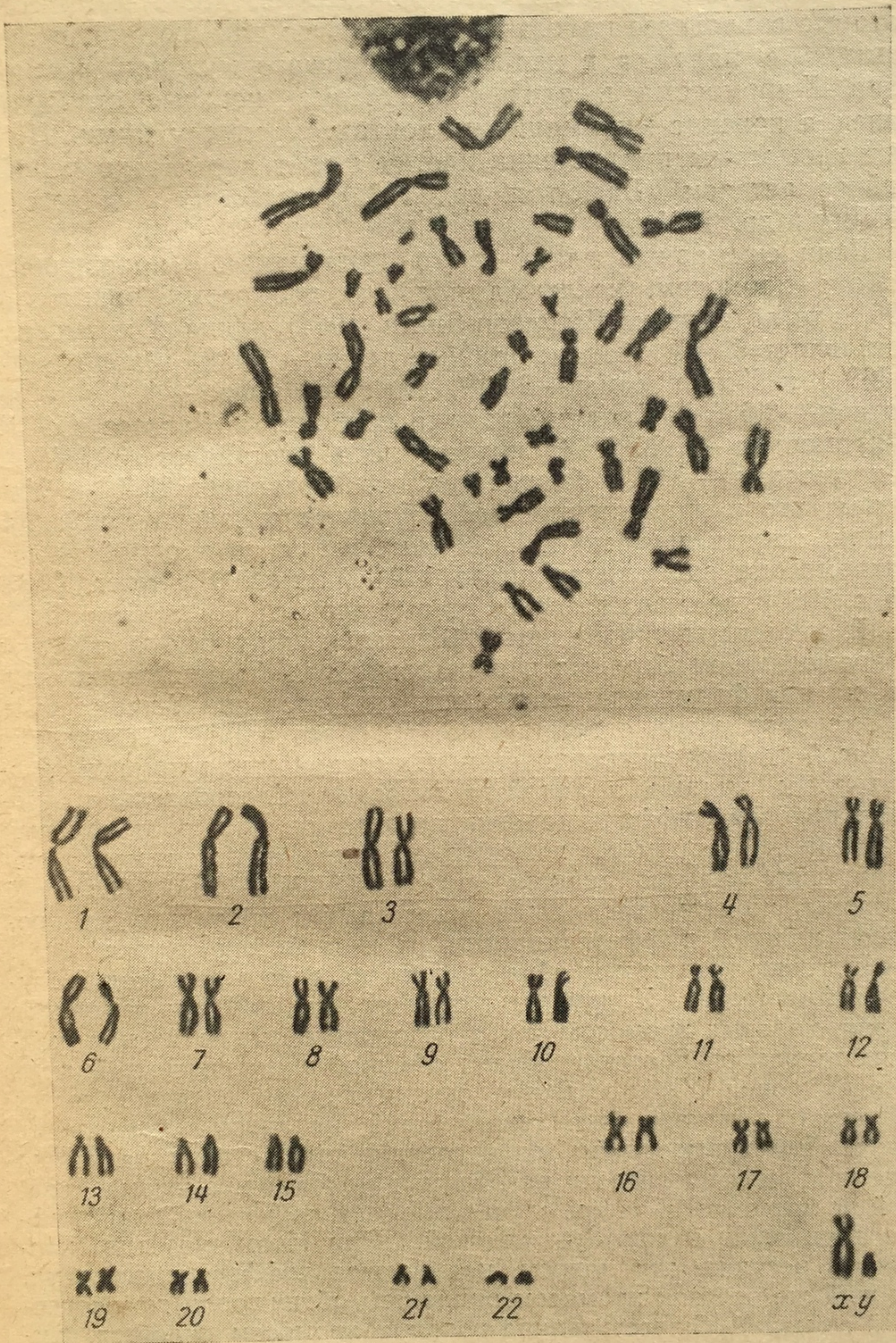


Рис. 6. Нормальный кариотип мужчины.



В кариотипе здоровых женщин имеется две X-хромосомы, которые в процессе мейоза располагаются так же, как и аутосомы, т. е. парой, а в кариотипе здорового мужчины имеются одна X-хромосома и одна Y-хромосома, которые становятся конец в конец с минимальным контактом между ними. Половые хромосомы при делении клетки лежат достоверно периферийнее аутосом (Barton и др., 1965), особенно Y-хромосома (Miller и др., 1963).

Если суммарную длину всего гаплоидного (половинного) набора хромосом, исключая половую хромосому, принять за 100%, то, по данным Ferguson-Smith (1964), длина X-хромосомы составляет 5,14% (из них длинное плечо — 3,08% и короткое — 2,06%) и Y-хромосомы — 2,09% (длинное плечо — 1,47% и короткое — 0,63%). Сходные данные приводит и Penrose (1964): X-хромосома — 5,80% (длинное плечо составляет 63,1%) и Y-хромосома — 1,96% (длинное плечо составляет 83,7%). Учитывая, что в хромосомном наборе человека содержится около 7 млн. генных локусов, т. е. 14 млн. генов, то в одной только Y-хромосоме содержится около 140 000 генов (Brøgger, Aagaard, 1964), но о них известно очень мало.

В настоящее время есть убедительные данные о том, что Y-хромосома необходима и достаточна для формирования яичка, но для формирования яичника требуется две X-хромосомы. Кроме того, гены, ответственные за образование важных для половой дифференцировки стероидных половых гормонов, расположены, видимо, в какой-то аутосоме. Следовательно, процесс половой дифференцировки зависит не только от половых хромосом. Например, крипторхизм или двурогая матка нередко при наличии лишних аутосом (Smith, 1964). С другой стороны, половые хромосомы ответственны не только за процессы половой дифференцировки, но и за многие другие.

Половые хромосомы образовались на довольно высокой ступени филогенеза. У двуполых существ, например у земляного червя, половых хромосом нет, а образование мужских или женских гонцитов протекает путем обычной гистологической дифференцировки. У более высоко организованных раздельнополых существ возникает уже генетический механизм определения пола. При хромосомном определении пола совсем не всегда имеются морфологически различимые половые хромосомы. В одной из хромосом в таком случае имеются локусы мужской дифференцировки, в другой — женской. При этом участки хромосом, несущие эти локусы, называются дифференциальными, прочий же отрезок хромосом одинаков у обоих полов (гомологичный сегмент). Существование половых хромосом является наиболее развитой системой генетического контроля половой дифференцировки. Половые хромосомы возникли из аутосом путем утраты некоторых гомологичных участков. При этом один из



полов имеет одинаковые половые хромосомы (гомогамети́чен), другой — разные (гетерога́метичен). Обычно у тех видов, где гетерога́метичен мужской пол, применяют обозначения хромосом  $X$  и  $Y$ , а если гетерога́метичен женский пол — обозначения  $Z$  и  $W$ . У позвоночных половые хромосомы цитологически неразличимы у рыб, земноводных и пресмыкающихся и различимы у птиц и млекопитающих.  $X$ -хромосома несет на себе так много важных для жизни генов, что она сохранилась в малоизмененном виде и имеет в основном такой же генный состав, как и ее предшественница — одна из аутосом — у древних пресмыкающихся (Ohno и др., 1964). Подавляющее большинство ее генов не имеет прямого отношения к половой дифференцировке. Вторым член пары половых хромосом у млекопитающих утерел большую свою часть и сохранился в виде маленькой  $Y$ -хромосомы. Создалась система полообразования  $XX/XY$ . Это явление приводит к тому, что по количеству генетического материала два пола различаются (ведь  $X$ -хромосома значительно длиннее, чем  $Y$ -хромосома) и в ходе эволюции одна из  $X$ -хромосом у женских особей инактивируется, чем как бы восстанавливается «равенство полов».

Даже в пределах одного класса животных видовые различия в половых хромосомах могут быть велики. Например, может существенно различаться длина  $X$ -хромосомы, хотя у подавляющего большинства видов она одинакова. У некоторых видов  $Y$ -хромосома вообще исчезла в ходе эволюции (например у прямокрылых насекомых), и в таком случае кариотип самки  $XX$ , а самца —  $XO$  (здесь и дальше «0» означает «ноль» — отсутствие второй хромосомы) (White, 1951). У мышей и людей одинаковая система хромосом, но у людей лица с кариотипом  $XO$  практически всегда бесплодны, а у мышей самки  $XO$  бывают фертильны. У некоторых видов животных (индийской мангусты, одного из видов африканских полевых мышей) у самцов  $Y$ -хромосома транслоцирована (перенесена) на одну из аутосом, так что нормальный кариотип самки —  $XX$ , а самца —  $XO$  (Matthey, 1965; Fredga, 1965). Своеобразен механизм поддержания баланса половых хромосом у орегонской полевой мыши — в ходе мейоза у самца  $X$ -хромосома исчезает, так что сперматозоиды бывают  $Y$  и  $O$ , а у самки яйцеклетка всегда получает одну  $X$ -хромосому. Соответственно зигота самца —  $XY$ , а зигота самки —  $XO$ . Следовательно, все  $X$ -хромосомы у этого вида происходят от матери (Ohno и др., 1964).

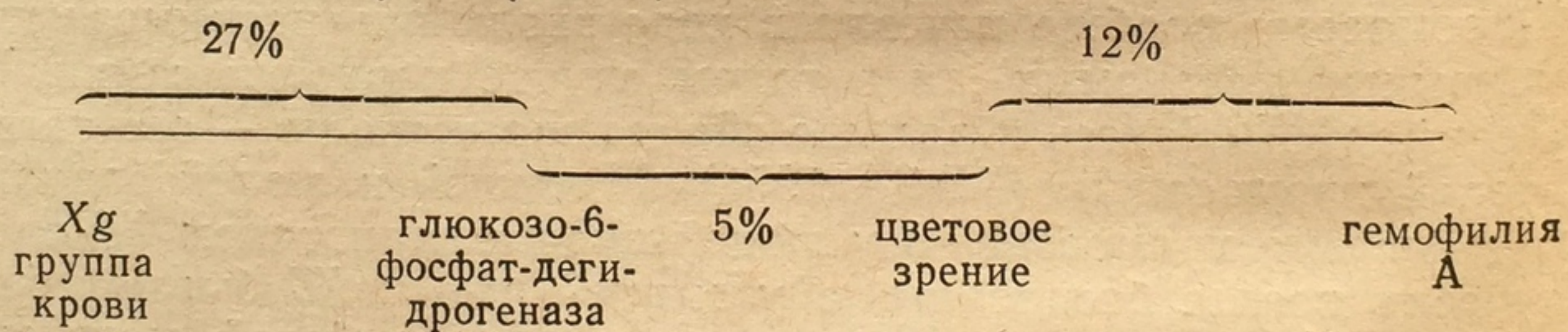
Все эти примеры показывают существование видовых различий. В дальнейшем мы будем говорить почти исключительно о процессах, имеющих место у человека.

**Признаки, определяемые половыми хромосомами.** Наличие  $Y$ -хромосомы предопределяет развитие гонады в сторону яичка. Больше почти ничего не известно о признаках, определяемых



этой хромосомой. Предполагалось, что через нее доминантно передается признак роста длинных волос на краю ушной раковины (Dronamraju, 1964), но в настоящее время имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что в ряде семей передача этого признака не могла объясняться данной гипотезой, и, следовательно, предполагаются иные механизмы наследования этого признака (Stern и др., 1964; Basu, 1965). Существует представление, что с Y-хромосомой сцеплен локус, в определенной мере ведающий мышечной силой, а также ростом. В пользу этого может говорить то, что при кариотипе XY средний рост мужчин 170 см, а при кариотипе XYY — 185 см (Jacobs и др., 1965).

Исследованы многие признаки, сцепленные с X-хромосомой. С наличием в ней патологических аллелей связаны такие заболевания, как цветовая слепота (дальтонизм), недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, мышечная дистрофия типа Дюшенна, гемофилии A и B (недостаток антигемофильного глобулина и тромбопластина), агаммаглобулинемия и др., а также локус группы крови  $Xg^a$  (McKusick, 1962; Mann и др., 1962). Очень мало известно о расположении соответствующих генов по длине X-хромосомы. На основании рекомбинаций отдельных признаков было предположено (Jackson и др., 1964) следующее расположение (в скобках указано относительное расстояние между локусами):



Однако последующая работа не подтвердила достоверной сочетаемости признаков  $Xg$  группы крови и активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Adam и др., 1966; Siniscalco и др., 1966).

Поскольку у женщин имеется две X-хромосомы, гетерозиготность по аллелям, сцепленным с X-хромосомой, у них обычно почти не проявляется в фенотипе. У мужчин лишь одна X-хромосома; поэтому всякая ее аллель находится в единственном числе (гемизиготность) и потому проявляется.

#### МЕИОЗ

Ключом к пониманию наследственности является знание мейоза. Этот процесс протекает в значительной мере аналогично митотическому делению ядра (рис. 7 а), но имеет ряд следующих особенностей (К. Штерн, 1965): 1) при своем «выстраивании» в экваториальной плоскости веретена гомологичные хро-



мосомы становятся попарно, друг против друга так, что сближаются их центромеры; 2) при удвоении ДНК в каждой из хромосом спаренные центромеры, в отличие от митоза, не делятся, а расходятся отдельно к противоположным полюсам и увлекают за собой по одной хромосоме от каждой пары. В результате этого каждая дочерняя клетка получает лишь одну хромосому из каждой пары, т. е. половинный набор хромосом (гаплоидный); 3) в мейозе при распределении отцовских и ма-

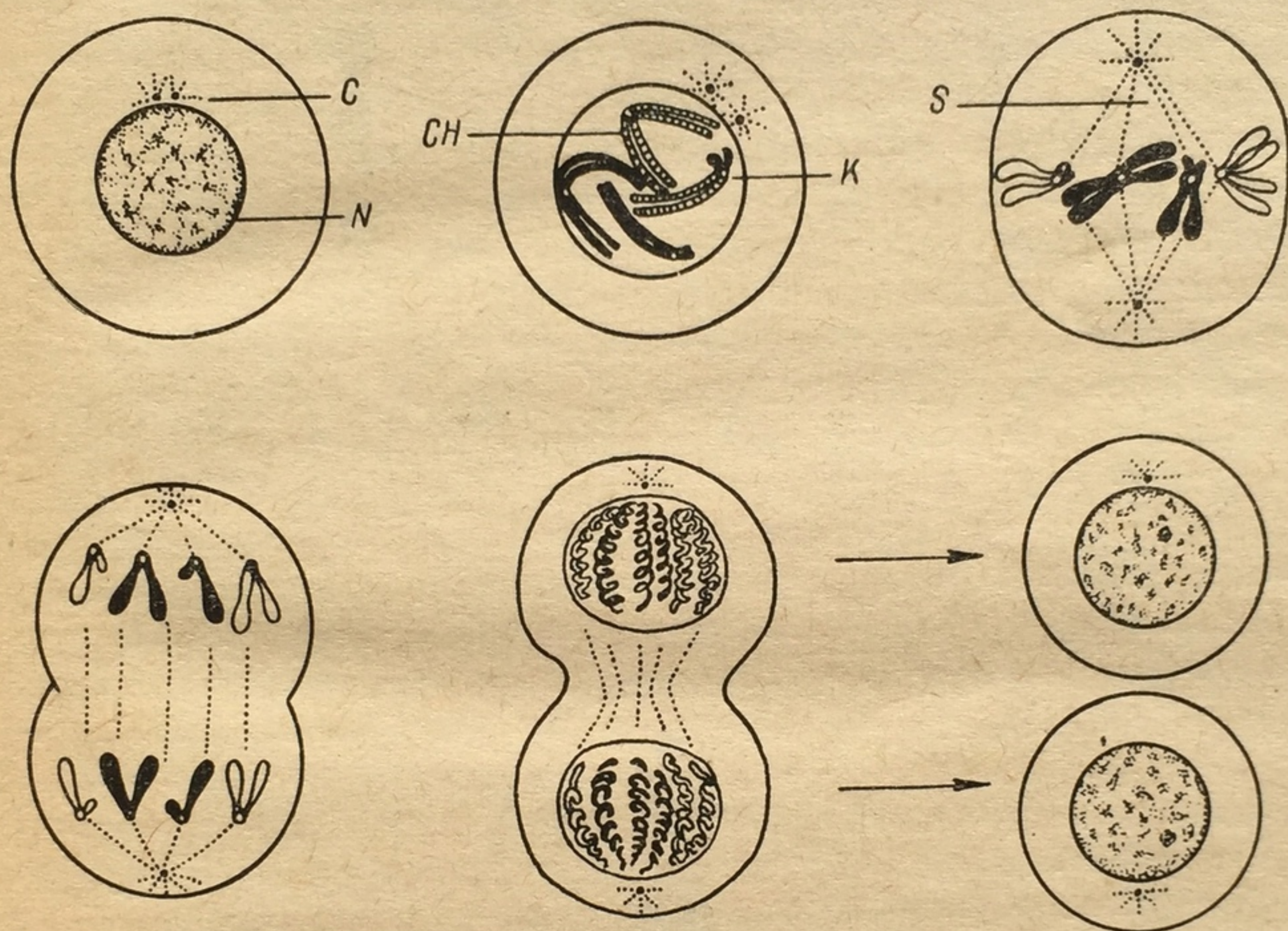


Рис. 7а. Деление клетки и митоз (по К. Штерну, 1965).

С — центриоль; N — ядро; CH — хромосома; K — центромер (кинетохор); S — веретено.

теринских хромосом по дочерним клеткам нет определенного порядка, этот процесс происходит по принципу случайности; такое распределение хромосом называется независимым.

Указанные особенности касаются всего процесса мейоза в целом. Реально же процесс включает в себя два последовательных деления (рис. 7 б). При первом из них каждая хромосома состоит из двух хроматид с общим центромером, как и при обычном митозе; и когда центромеры расходятся, каждый тянет за собой две хроматиды. Каждая из вновь образовавшихся клеток снова делится, и новые клетки получают уже лишь половинный набор хромосом. Таким образом, при мейотическом делении, нередко называемом редукционным, при первом делении уменьшается вдвое число центромеров в клетке, при втором делении — число хроматид. Как видно, из одной клетки,



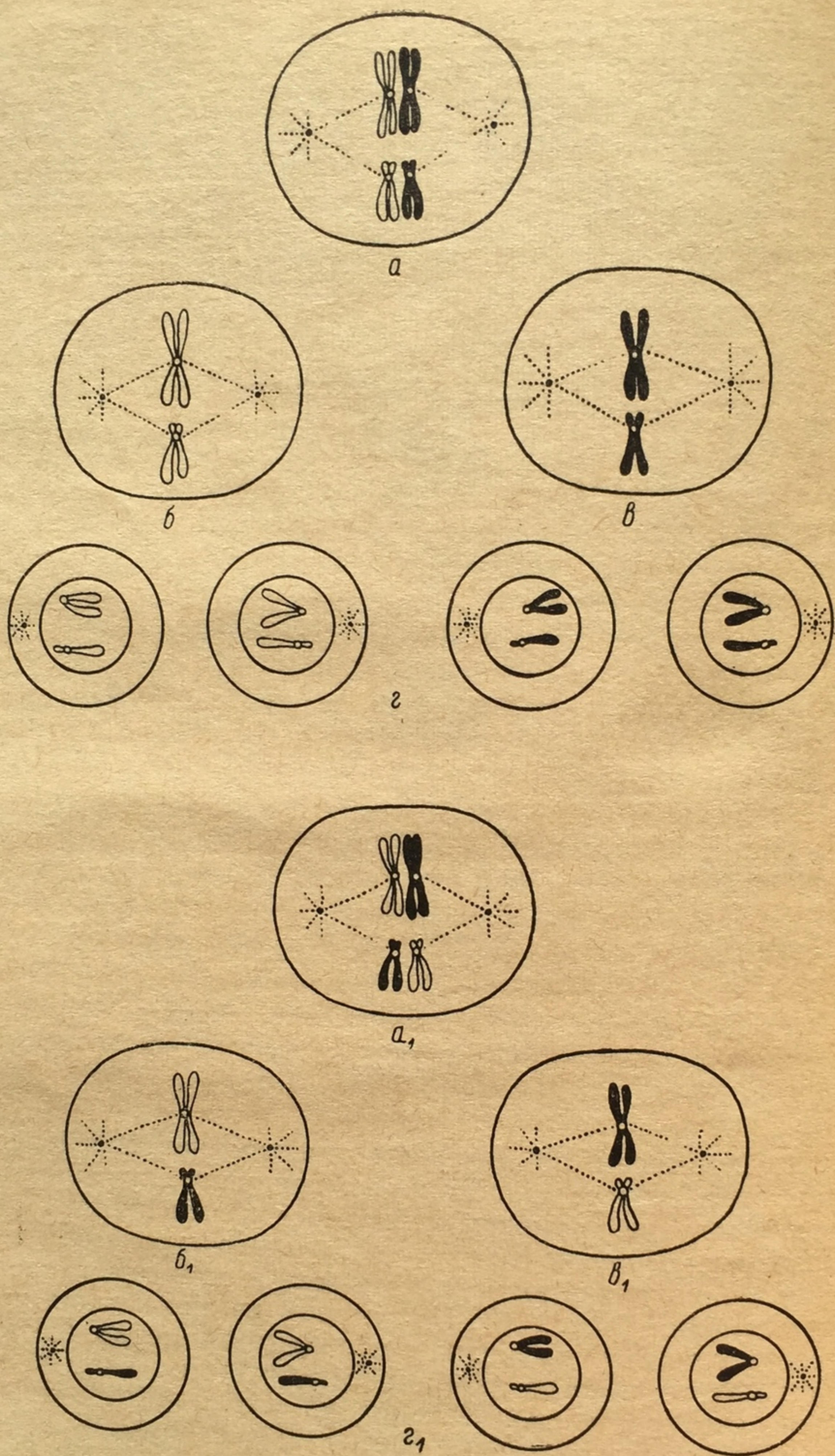


Рис. 76. Мейоз (по К. Штерну, 1965).  
 $a, a_1$  — два альтернативных распределения пар хромосом на веретене первого мейоза;  $b - g$  и  $b_1 - g_1$  — вторые мейотические деления и различные комбинации редуцированных хромосом в гаметах.

вступающей в мейоз и в  
 получают четыре разных  
 набором.  
 У мужчин мейоз приводит  
 по размерам сперматозоида  
 кет постоянно. У женщин  
 деления начинается еще в  
 этом веретено распологае  
 поэтому одна из дочерни  
 материала, но почти не п  
 вым полярным тельцем.  
 в большой клетке и в пе  
 ходит аналогично, так ч  
 зуется два (это происход  
 делится), а из большой  
 ное тельце. Полярные те  
 шевыми клетками, так  
 Следовательно, при деле  
 зультате двух редукцион  
 полноценная яйцеклетка  
 цитоплазмы и, следоват  
 ее «бабушка», вступивш  
 Генетические послед  
 сколько каждая гамета  
 ры — она получает соот  
 одни из полученных ею  
 ские. Наконец, при ме  
 хромосом могут более  
 поэтому и дочерние кле  
 целую отцовскую хром  
 часть второй. Все это  
 множества различных  
 пимальное эволюционн  
 При рассмотрении  
 ренцировки мы будем  
 будем опускать указа  
 время при рассмотре  
 упоминание об общем  
 новить из приводимо  
 например, если говор  
 не хватает одной хр  
 хромосом не 46, а 45.  
 мальном количестве



вступающей в мейоз и имеющей диплоидный набор хромосом, получают четыре клетки, каждая из которых обладает гаплоидным их набором.

У мужчин мейоз приводит к образованию почти одинаковых по размерам сперматозоидов, и процесс их созревания протекает постоянно. У женщин же процесс первого мейотического деления начинается еще во внутриутробном периоде (в некоторых клетках уже на 13-й неделе беременности) (Manotaya, Potter, 1963), но завершается лишь через 15—20 лет. Видимо, это деление заканчивается лишь в момент оплодотворения. При этом веретено располагается на периферии и по радиусу яйца, поэтому одна из дочерних клеток получает половину ядерного материала, но почти не получает цитоплазмы и называется первым полярным тельцем. При втором мейотическом делении в большой клетке и в первом полярном тельце процесс происходит аналогично, так что из одного полярного тельца образуется два (это происходит не всегда, иногда тельце вообще не делится), а из большой клетки вновь выделяется второе полярное тельце. Полярные тельца не являются в сущности зародышевыми клетками, так как не могут дать начало зародышу. Следовательно, при делении женской зародышевой клетки в результате двух редукционных делений возникают не 4, а лишь 1 полноценная яйцеклетка, имеющая почти такое же количество цитоплазмы и, следовательно, питательного материала, как и ее «бабушка», вступившая в мейоз.

Генетические последствия мейоза чрезвычайно важны. Поскольку каждая гамета получает лишь одну хромосому из пары — она получает соответственно по одной аллели. Кроме того, одни из полученных ею хромосом отцовские, другие — материнские. Наконец, при мейозе идентичные участки гомологичных хромосом могут более или менее легко обмениваться местами, поэтому и дочерние клетки получают не целую материнскую или целую отцовскую хромосому какой-либо пары, а часть одной и часть второй. Все это приводит к возникновению бесчисленного множества различных комбинаций генов, что имеет принципиальное эволюционное значение.

При рассмотрении хромосомных нарушений половой дифференцировки мы будем говорить только о половых хромосомах и будем опускать указание на аутосомы. Более того, в настоящее время при рассмотрении этих вопросов нередко опускают даже упоминание об общем числе хромосом, так как его легко установить из приводимого указания на половые хромосомы. Так, например, если говорится о кариотипе  $XO$ , — это означает, что не хватает одной хромосомы и, следовательно, общее число хромосом не 46, а 45. Кариотип  $XXXXY$  обозначает, что при нормальном количестве аутосом (поэтому они не указаны) вместо



двух половых хромосом имеется четыре, поэтому общее число хромосом кариотипа не 46, а 48.

Напомним, что в результате мейоза гамета получает половинный набор хромосом, включающий 22 аутосомы и одну половую хромосому. Поскольку обе половые хромосомы у женщин



Рис. 8. Различные типы сперматозоидов человека при фазово-контрастной микроскопии (по Shettles, 1964).  
X — сперматозоиды с X-хромосомой; Y — с Y-хромосомой; n — ядра в состоянии аутолиза.

одинаковы (X), то ясно, что все яйца несут в себе X-хромосому. Поскольку же у мужчин половые хромосомы разные (X и Y), то и часть сперматозоидов несет в себе X-хромосому, а часть — Y-хромосому. В настоящее время достоверно выяснено, что при зачатии имеется значительное преобладание мальчиков, но в течение беременности они погибают значительно чаще, чем женские плоды. Более частое зачатие мальчиков может в частности объясняться тем, что из-за меньшего веса Y-хромосомы несущие



ее сперматозоиды легче и потому быстрее проникают в яйцо, чем более тяжелые сперматозоиды, несущие X-хромосому. При фазовоконтрастной микроскопии видны сперматозоиды с более вытянутой головкой, несущие X-хромосому, и с круглой головкой, несущие Y-хромосому (Shettles, 1964), при этом примерно  $\frac{2}{3}$  сперматозоидов несет Y-хромосому (рис. 8). Поскольку половые хромосомы яиц одинаковы, а сперматозоидов — различны, ясно, что пол ребенка определяется тем, какую хромосому — X или Y — несет оплодотворяющий сперматозоид.

#### ПОЛОВОЙ ХРОМАТИН И ЕГО ПРОИСХОЖДЕНИЕ

В 1949 г. Barr, Bertram, изучая регенерацию клеток ядер подъязычных нервов у кошек, заметили в ряде случаев «ядерный сателлит» в виде маленького тельца, лежащего у ядерной мембраны. Этот сателлит имелся только у самок. Позднее было показано, что такой же сателлит имеется и в других тканях кошек (Graham, Barr, 1952), а Moore и др. (1953) показали наличие его в ядрах клеток эпителия у женщин и отсутствие его у мужчин. В настоящее время ядерный сателлит называется половым хроматином. Он представляет собой тельце около 1 мк плоско-выпуклой формы, прилежащее к ядерной мембране и довольно интенсивно красящееся ядерными красками (гематоксилином, крезилвиолетом, уксуснокислым орсеином и др.). Половой хроматин состоит из ДНК, спирали которой сильно скручены и потому представляются более плотными. Половой хроматин можно определять почти во всех клетках тела, но практически обычно исследуют эпителий слизистой щеки, мочевого осадка, вагинальный, а также кожу. Половой хроматин отсутствует в ядрах зародышевых клеток.

При определении полового хроматина в ядрах слизистой щек у мужчин он обнаруживается не более чем в 1% клеток, а у женщин — более чем в 20% (в среднем в 40—51%) (А. М. Пономаренко, 1965 а).

Вскоре после открытия полового хроматина было обнаружено, что гомолог его имеется и в сегментоядерных нейтрофилах крови в виде одного из ядерных выростов — так называемых «барабанных палочек», соединенных тонким мостиком с основной частью сегмента ядра (Davidson, Smith, 1954). Эти образования важно отличать от многочисленных иных ядерных выпячиваний в лейкоцитах (С. И. Рябов, 1962). Частота «барабанных палочек» такова: при кариотипе XY — до 0,5%, при XX — 3,7%, при кариотипе XXY — 1,3%, при XXX — 2,1% и при XXXY — 1,4% (Mittwoch, 1964). Причина более низкой частоты при аномальном кариотипе неясна.

Вскоре после открытия полового хроматина было высказано предположение, что он представляет собой результат наличия



в клетке двух X-хромосом. Однако в настоящее время установлено, что образование его связано с инактивацией одной из X-хромосом в соматических клетках самок млекопитающих.

Так как у мужчин всего одна X-хромосома, а Y-хромосома значительно меньше, чем X, создается представление, что у женщин больше генетического материала, чем у мужчин. Эта генетическая неравноценность полов устраняется у млекопитающих процессом «компенсации дозы» (термин ввел Muller, 1932), в ходе которого одна из двух X-хромосом женских особей инактивируется. Этот процесс наиболее подробно изучен и объяснен Lyon (1962) (Lyonization..., Lancet, 1963). Гипотеза заключается в следующем: 1) гетеропикнотичная, т. е. сильнее окрашивающаяся, X-хромосома в ядрах соматических клеток генетически неактивна; 2) в различных клетках сомы женского организма по случайному принципу инактивируется либо отцовская, либо материнская X-хромосома; 3) инактивация X-хромосомы происходит на ранней стадии эмбрионального развития. Из гипотезы вытекает, что по X-хромосоме каждая женская особь представляет собой мозаику. В настоящее время имеется много доказательств правильности гипотезы Lyon в целом с некоторыми уточнениями.

У крыс-самок гетеропикнотична в клетках сомы лишь одна X-хромосома (Ohno и др., 1959), что и говорит о происхождении из одной X-хромосомы полового хроматина.

Возможность выяснить скорость удвоения (репликации) отдельных хромосом в процессе митоза появилась тогда, когда были разработаны методы авторадииграфии с определением включения меченого  $H^3$ -тимидина в ДНК отдельных хромосом. Показано, что у женщин включение тимидина в одну из X-хромосом заканчивалось значительно позднее, чем в другую. Ни у мужчин, ни у больных с кариотипом XO такой поздно метящейся X-хромосомы не было (Morishima и др., 1962; Bianchi, Bianchi, 1965). У больной с хромосомной мозаикой XO/XX/XXX клетки с 45 хромосомами крайне редко имели поздно метящуюся хромосому, клетки с 46 хромосомами имели ее, а в клетках с 47 хромосомами нередко две хромосомы позднее других удваивали свою ДНК. При кариотипе XXXXУ таких поздно реплицирующихся X-хромосом было три (Hsu, Lockhart, 1965). В ядрах культуры клеток почек телят у самок одна из X-хромосом заканчивала удвоение своей ДНК позднее другой, а у самцов единственная X-хромосома заканчивала этот процесс в те же сроки, как и более быстро метящаяся X-хромосома самок (Gartler, Burt, 1964). Аналогичные закономерности отмечены в отношении клеток самцов и самок собак (Frassago и др., 1965), коз, коров, свиней (Evans, 1965).

Сложнее обстоит дело у сирийского хомячка, у которого позднее всего включение тимидина происходит не только в одну



из двух X-хромосом самки, но и в длинное плечо второй X-хромосомы, а также в длинное плечо единственной X-хромосомы самца (Galton, Holt, 1964). Эти данные для своего объяснения требуют подсчета размера длины коротких плеч X-хромосомы, но существенно важно то, что нормально удваивают ДНК одинаковые у самцов и самок короткие плечи X-хромосомы. Следовательно, этот факт вполне укладывается в теорию, предложенную Lyon.

Крайне интересные данные получены при изучении кариотипа различных млекопитающих (Ohno и др., 1964). В диплоидном наборе общая площадь хромосом составляет 140—166  $\text{мк}^2$ , в том числе площадь X-хромосомы — 3,75—5,07  $\text{мк}^2$ . Поскольку образовавшаяся в далеком прошлом из аутосомы X-хромосома млекопитающих до настоящего времени сохраняет в основном постоянный генный состав, то указанная выше площадь X-хромосомы была одинаковой у человека, быка, собаки, кошки, мыши и др. Исключение составили два вида: у золотистого хомячка площадь X-хромосомы (8,33  $\text{мк}^2$ ) в два раза больше, а у одного из видов мыши-полевки (12,70  $\text{мк}^2$ ) — в три раза больше, чем у других видов. Что же касается гетеропикноза, являющегося внешним проявлением инактивации, то он почти у всех видов животных касался у самок одной целой X-хромосомы, у хомячка же у самки — 1,5 X-хромосомы, а у самца — 0,5 X-хромосомы. У полевки же, у которых тип наследования иной (все самки  $XO/XX$ , а самцы  $YO/XY$ ), у обоих полов гетеропикнотичны  $\frac{2}{3}$  одной X-хромосомы. Самое важное — это то, что у всех видов млекопитающих не подвергалось инактивации одно и то же по длине и площади количество X-хромосомного материала, т. е. оставалось активным одно и то же количество генетического материала.

Интересные данные получены в культуре клеток мула. Самка мула родилась от матери лошади с 32 хромосомами и отца осла с 31 хромосомой в гамете. У лошадей и ослов X-хромосома отличается морфологически, и поэтому было легко установить, что у мула половина гетеропикнотичных X-хромосом была отцовского, а половина — материнского происхождения (Mukherjee, Sinha, 1964). При изучении самки-гибрида между зеброй и ослом («зебросел») на месте телец полового хроматина в части клеток находилась, видимо, X-хромосома зебры, в части клеток — несомненно X-хромосома осла (кариотип этого вида зебр точно не установлен) (Benirschke и др., 1964; Benirschke, 1964). У ребенка с множественными аномалиями и кариотипом  $XXXXY$  в культуре кожи позднее включение меченого тимидина происходило в места локализации телец полового хроматина; в клетках было по 3 таких тельца (Atkins и др., 1963).

Случайный характер инактивации нарушается, когда одна из X-хромосом структурно аномальна, например состоит из двух



длинных плеч. В таком случае позднее удваивает ДНК и является неактивной всегда аномальная хромосома (Taft, Brooks, 1963; Miller и др., 1963a). Доказательство этого получено у больной с дисгенезией гонад с кариотипом  $XO/XX_I$  ( $X_I$  — изохромосома  $X$ ), у которой имелся ген цветовой слепоты, полученный от матери (отец здоров). Поскольку у больной имелась цветная слепота, ген которой локализуется в коротком плече  $X$ -хромосомы, ясно, что это плечо в нормальных хромосомах было активным, а инактивации подвергалась во всех случаях изохромосома (Lindsten и др., 1963a). Инактивация аномальных  $X$ -хромосом подтверждается тем фактом, что при изохромосоме длинного плеча  $X$ -хромосомы половой хроматин больше обычной величины, так как содержит больше ДНК; при потере (делеции) части  $X$ -хромосомы половой хроматин меньше обычного (Klinger и др., 1965). По данным измерений (Taft и др., 1965), средняя площадь тельца полового хроматина в ядрах эпителия щек составляет при кариотипе  $XX$ — $0,70$ — $0,84$   $\mu\text{к}^2$ , при делеции длинного плеча  $X$ -хромосомы —  $0,34$   $\mu\text{к}^2$ , а при наличии изохромосомы  $X$  —  $0,89$ — $0,97$   $\mu\text{к}^2$ . То же имеет место и в отношении «барабанных палочек» в лейкоцитах (Fraccaro и др., 1964): площадь их была при кариотипе  $XX$   $1,54$   $\mu\text{к}^2$ , при наличии изохромосомы  $X$  —  $1,93$   $\mu\text{к}^2$  и при делеции длинного плеча  $X$ -хромосомы —  $1,10$   $\mu\text{к}^2$ . Единственным исключением является описание случая, когда малая кольцевая  $X$ -хромосома в нормальное время удваивала свою ДНК. Возможно, это была часть хромосомы, наиболее близко прилежащая в центромере (Pfeiffer и др., 1965).

На основании изучения изохромосомы  $X$  показано, что существует прямая корреляция между поздним включением меченого тимидина в ДНК, гетеропикнозом и периферическим положением хромосомы в метафазной пластинке; следовательно, периферическое положение полового хроматина связано с самой природой образующей его хромосомы (Oskey и др., 1966).

Размер тельца полового хроматина подвержен колебаниям: он уменьшается при приеме антибиотиков (Sohval, Casselman, 1961), число клеток с хроматином резко падает при стрессе (Platt, Kailin, 1964), применении анаболических стероидов (Romer, 1965), кортизона (Fraccaro и др., 1962 в), в первые два дня жизни у девочек и у женщин перед родами (Smith и др., 1962; Taylor, 1963), а также меняется по ходу менструального цикла (Caratzali, 1963; Schmidt и др., 1966). Понятно, что эти явления зависят от ряда факторов — степени гидратации ядра, положения хроматина в клетке и др., не имеющих отношения к инактивации  $X$ -хромосомы.

Генетические доказательства инактивации  $X$ -хромосомы получены при изучении признаков, имеющих внешнее проявление. У мышей-самцов удалось вызвать транслокацию (перемещение)



на X-хромосому части аутосомы с геном измененной окраски шерсти. В результате X-хромосома стала длиннее обычной на 20%. Транслоцированная часть при инактивации X-хромосомы также должна инактивироваться. Это предположение было подтверждено при изучении гетерозиготных по транслокации самок: в тех участках, где окраска шерсти была нормальной, инактивированной была X-хромосома с транслоцированным участком. Там же, где окраска шерсти была изменена, инактивирована была нормальная X-хромосома. Мыши имели пятнистую окраску (Ohno, Cattanach, 1962).

Другое исследование было проведено на мышах, у которых самки были гетерозиготны по двум неаллельным генам (т. е. не находящимся в гомологичных участках пары хромосом), проявляющим свое действие через одни и те же соматические клетки. Одна X-хромосома несла ген пятнистой окраски шерсти, а другая (в ином месте) — ген альбинизма. В результате случайной инактивации той или иной хромосомы шкура была коричневой с белыми пятнами неправильной формы (Lyon, 1963a). Если же такие два неаллельных гена находятся на одной и той же X-хромосоме, то либо проявляется действие обоих, либо ни одного. Так, у мышей-самок, у которых на одной X-хромосоме имелись аллели укороченной длины шерсти и пестрой окраски, часть шкуры с пятнами отличалась также короткими волосками (Lyon, 1963a). Из гипотезы Lyon следует, что если X-хромосома в клетке одна, то она не инактивируется, и, действительно, у самок мышей с кариотипом  $XO$  пятнистости шерсти не было, а у самцов  $XXY$  она была (Cattanach, 1961).

Гипотеза Lyon подтвердилась и в отношении людей. Так у женщин, гетерозиготных носителей мышечной дистрофии Дюшенна, гистологически часть волокон икроножной мышцы была нормальной, а часть — отечна, гиалинизирована или даже некротична, что легко понять, так как мышечные волокна многоядерны и состояние волокна в целом зависит от относительного числа в нем ядер, несущих мутантный ген (Emery, 1963, 1964). У женщины, гетерозиготной по одному из видов пигментного ретинита (признак связан с X-хромосомой), сетчатка глаза имела пятнистый вид с незакономерным чередованием нормальных и патологических участков (Falls, Cotterman, 1951; Goodman и др., 1965). При гетерозиготности по альбинизму имелись участки различной пигментации в сетчатке глаза и радужке (Waardenburg, Bosch, 1956; Goodman и др., 1965).

Из гипотезы Lyon вытекает одно интересное следствие. У всех мужчин X-хромосома имеет материнское происхождение, а у женщин отцовская и материнская X-хромосомы инактивируются случайно. Поэтому различия между однояйцевыми близнецами-сестрами должны быть больше, чем между близнецами-братьями, что и было подтверждено при анализе многих



признаков в 44 парах близнецов 12—18 лет (Vandenberg и др., 1962). Если же изучить сибсов (братьев и сестер) в семье, то следует ожидать иного. Действительно, у братьев-неблизнецов может быть либо одна, либо другая материнская X-хромосома. У сестер же одна активная X-хромосома в половине клеток — отцовская, а в половине клеток — материнская, которая у разных сестер может быть либо от бабушки, либо от дедушки. Поэтому братья в семье в целом должны различаться между собой сильнее, чем сестры. При изучении многих признаков (окостенение, кальцинация зубов и др.) у 318 пар братьев и сестер выяснилось, что коэффициент корреляции по отдельным признакам между братьями был 0,22—0,40, а между сестрами — 0,41—0,62 (Garn, Rohmann, 1962).

Особняком стоят данные, полученные в отношении группы крови  $Xg(a)$ . Следовало бы ожидать у гетерозигот наличия двух популяций эритроцитов, имеющих и не имеющих фактор  $Xg$ , а на самом деле все эритроциты оказываются  $Xg(a+)$ . Это можно объяснить тем, что на ранней стадии развития зародыша до инактивации одной из его X-хромосом преимущественно размножаются клетки  $Xg(a+)$  (Therkelsen, 1964).

Однако первоначальная гипотеза нуждается в некотором уточнении. Видимо, в X-хромосоме инактивация начинается с центромеры (Ohno, Lyon, 1965), другая же часть хромосомы таких центров не содержит. По всей вероятности, даже в гетеропикнотичной X-хромосоме часть генов остается активными (Russell, 1964). В пользу этого говорит также то, что некоторые сегменты поздно заканчивающей в целом репликацию ДНК X-хромосомы заканчивают этот процесс одновременно с аутосомами (Mukherjee и др., 1964).

В настоящее время имеются и биохимические доказательства правильности основных положений гипотезы Lyon. Если действие гена проявляется не местно, а в отношении выработки какого-либо фермента, то у гетерозигот следует ожидать различных степеней недостаточности такого фермента и т. д. (McKusick, 1962). При изучении женщин, гетерозиготных по гену недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, локализованному в X-хромосоме, выяснилось, что у них имеется две популяции эритроцитов, одна из которых обладает ферментом, а другая не обладает. Следовательно, в эритропоэтическом ряду активна была либо одна X-хромосома, несущая ген нормальной активности фермента, либо другая, несущая мутантный ген его недостаточности. Интересно, что у лиц с нормальной выработкой этого фермента при генотипе  $XO$ ,  $XXX$  и  $XXY$  активность фермента была совершенно одинаковой; следовательно, активной и достаточной была лишь одна из X-хромосом (Beutler и др., 1962; Sansone и др., 1963; Harris и др., 1963). У женщин, гетерозиготных по гену недостаточности этого энзима, в коже



были обнаружены два разных клона клеток с разной его активностью (Davidson и др., 1963). Следовательно, инаktivация X-хромосомы у женщин являлась случайной в разных клетках.

X-хромосома ведает также образованием гамма-глобулинов. У женщин, гетерозиготных по гамма-глобулинемии, примерно  $\frac{2}{3}$  лимфоцитов в культуре образовывали гамма-глобулин, а  $\frac{1}{3}$  не образовывали (Hirschhorn, Firschein, 1964).

Все приведенные выше наблюдения ясно говорят о том, что в соматических клетках млекопитающих все X-хромосомы, кроме одной, инаktivируются и образуют гетеропикнотичное тельце полового хроматина.

О времени наступления инаktivации X-хромосомы в онтогенезе можно судить по появлению полового хроматина. У крыс в клетках трофобласта он появлялся у зародыша 6 дней (Е. В. Зыбина, 1960). У зародыша кролика 5 дней уже в 90% клеток самок имеется половой хроматин (Melandar, 1962), а по другим данным, в клетках трофобласта он появляется у плода 6 дней (Е. В. Зыбина, 1964).

У зародыша человека инаktivация наступает, видимо, около 16-го дня, когда в эмбрионе 2500—5000 клеток (Hamerton, 1964). У эмбриона 13 дней половой хроматин имелся в 14% клеток трофобласта, но его еще не было в клетках самого эмбриона (Thornburn, 1964). При изучении нескольких зародышей  $1\frac{1}{2}$  — 24 дней было установлено, что половой хроматин впервые виден в трофобласте 12 дней и в зародыше 16 дней (Park, 1957). В целом процесс инаktivации X-хромосомы и образования полового хроматина можно рассматривать в свете положения А. А. Прокофьевой-Бельговской (1960) о прогрессивной гетерохроматизации хромосом в процессе развития организма.

Выше указывалось, что половой хроматин образуется не во всех клетках организма. У 3-месячного зародыша человека полового хроматина не было обнаружено в ядрах овогоний (Ohno и др., 1962). На основании большей частоты аутоиммунных мутаций, зависящих от X-хромосомы, у женщин высказано предположение, что инаktivации X-хромосомы не бывает также в некоторых клетках лимфоидного ряда (Burch, Burwell, 1963). В то же время нельзя забывать, что в первые 16 дней развития и в соматических клетках женских особей активны обе X-хромосомы.

Представление о механизме образования полового хроматина необходимо для понимания клиники и диагностики многих аномалий половой дифференцировки.



### 3 ГЛАВА

## ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

### ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ И ПОЛОВАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

У немногочисленной группы больных с аномалиями аутосом имеются множественные уродства, в том числе и уродства половых органов. В подавляющем большинстве случаев такие лица нежизнеспособны, а половые аномалии у них занимают в клинике незначительное место. В связи с этим мы ограничимся изложением генетики половых хромосом.

У В настоящее время почти не известны причины, вызывающие ту или иную аномалию хромосом. Возможна роль вирусных инфекций (Day, 1966). В то же время достаточно хорошо изучен механизм появления таких аномалий (рис. 9). Наиболее часто хромосомные аномалии связаны с нерасхождением и отстаиванием хромосомы в анафазе деления клетки. Нарушение нормального числа половых хромосом в клетке (анеуплоидия по половым хромосомам) имеет наиболее частой причиной нерасхождение хромосом в мейозе. Каждая гамета содержит в норме лишь одну половую хромосому. Если же в процессе мейоза половые хромосомы не разойдутся в дочерние клетки, то одна из гамет получает обе половые хромосомы, а другая — ни одной. Если речь идет о яйце, то одна яйцеклетка получает обе X-хромосомы и имеет вместо 23 хромосом — 24, а полярное тельце половых хромосом вообще не получает. Возможен и противоположный случай, когда яйцеклетка не имеет половых хромосом. Если же происходит нерасхождение в мейозе половых хромосом в ходе сперматогенеза, то один сперматозоид получает обе половые хромосомы, а другой ни одной. Легко представить себе все возможные варианты, возникающие при оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом (табл. 1).

Как видно, нерасхождение хромосом создает возможности возникновения ряда клинических синдромов. При этом следует

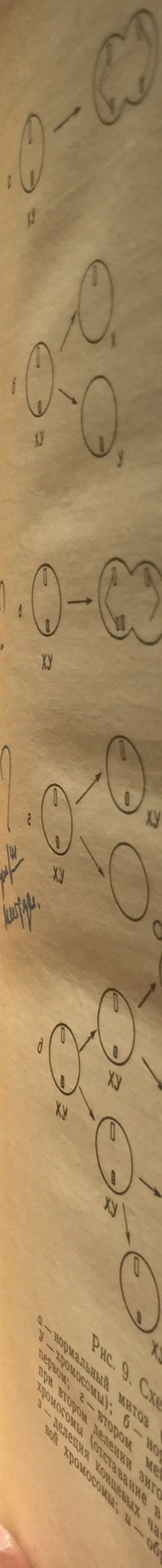


Рис. 9. Схематическое изображение мейоза. а — нормальный мейоз; б — нерасхождение хромосомы; в — отстаивание хромосомы; г — деление хромосомы.







ТАБЛИЦА 1

## Характер зиготы при различном генотипе гамет

Яйце-клетка	Сперматозоид	Зигота	Проявление генотипа
X	X	XX	Нормальная женщина
X	Y	XY	Нормальный мужчина
XX	X	XXX	Трисомия X
XX	Y	XXY	Дисгенезия семенных канальцев
O	X	XO	Дисгенезия гонад
O	Y	YO	Нежизнеспособен
X	XY	XXY	Дисгенезия семенных канальцев
X	O	XO	Дисгенезия гонад
XX	XY	XXXY	Дисгенезия семенных канальцев
XX	O	XX	Нормальная женщина
O	XY	XY	Нормальный мужчина
O	O	O	Нежизнеспособен

учесть, что возможность развития нормальной женщины при яйцеклетке XX и спермии O и нормального мужчины при яйцеклетке O и спермии XY теоретически допустима, но практически не доказана. Следует обратить внимание еще на два обстоятельства. Во-первых, зиготы OO и YO нежизнеспособны. Это понятно, так как гены, локализованные в X-хромосоме, ведают многочисленными функциями. В настоящее время существует вполне обоснованное мнение, что зигота без единой X-хромосомы вообще не может дать начало жизнеспособному зародышу. Во-вторых, следует отметить, что дисгенезия гонад и дисгенезия семенных канальцев могут возникнуть из-за нерасхождения хромосом как при оогенезе, так и при сперматогенезе.

Нерасхождение половых хромосом может иметь место и при первом мейотическом делении, и легко понять, что тогда возможно возникновение яйцеклеток и сперматозоидов с еще большим числом половых хромосом. В этом отношении половые хромосомы отличаются от аутосом. Если гипоплоидия по половым хромосомам (кариотип XO) хорошо известна и такие больные жизнеспособны, то гипоплоидия по аутосомам вообще не описана и, видимо, летальна. Гиперплоидия по половым хромосомам встречается значительно чаще, чем по аутосомам, и приводит в случаях трисомии к относительно меньшим нарушениям, чем при излишнем количестве аутосом. Более того, в отношении некоторых гиперплоидий по половым хромосомам описаны случаи нормального развития, что представляется совершенно не вероятным при трисомии и тетраомии по аутосомам.

Нерасхождение половых хромосом является лишь одним из механизмов возникновения нарушений развития. Другой меха-



низм — это делеция, т. е. потеря части хромосомы с возникновением укороченной дефектной хромосомы и ацентрического фрагмента. Если делеции подвергаются оба конца одной хромосомы — они могут слиться, образовав кольцевую хромосому. Может наступить и простая потеря хромосомы уже в процессе оплодотворения. Так, вероятно, нередко при оплодотворении теряется Y-хромосома сперматозоида, что дает начало при нормальной яйцеклетке кариотипу XO.

Расхождение отдельных хромосом по дочерним клеткам обеспечивается делением центромера вдоль. Если же возникает деление его поперек, то одна дочерняя клетка получает X-хромосому, состоящую из двух коротких плеч, а другая — хромосому, состоящую из двух длинных плеч. Такие хромосомы называются изохромосомами и, как указывалось выше, они в соматических клетках всегда подвергаются инактивации и образуют половой хроматин. Ясно, что каждая такая хромосома является дефектной, так как в ней не хватает множества генов, содержащихся в отсутствующем плече.

Чрезвычайно частым и важным является возникновение хромосомной мозаики, когда часть клеток организма имеет один хромосомный состав, а часть клеток — иной. Причиной возникновения мозаики может быть нерасхождение половых хромосом в ходе первого или одного из первых митозов зиготы или отставание одной из хромосом в анафазе митоза с последующей ее потерей. Так, представим себе зиготу XY, при первом делении которой не разошлись две Y-хромосомы. При этом одна из дочерних клеток будет XYY, другая — XO. Такой кариотип обозначается XYY/XO. Если же такое нерасхождение произойдет при втором делении зиготы и коснется только одного из двух бластомеров, то возникает тройная мозаика — XY/XYY/XO. Возможен и такой вариант, при котором одна из Y-хромосом отстает в анафазе и теряется; тогда одна дочерняя клетка получает XY, а другая — XO, и возникает кариотип XY/XO. Таким же образом легко понять, что происходит при нерасхождении половых хромосом при делении зиготы XX. Следует учесть, что клетки, лишенные X-хромосомы (например, YO) нежизнеспособны, но на ранних этапах деления зиготы плод еще недостаточно дифференцирован, поэтому клетка YO теряется и замещается нормальной без вреда для зародыша. Точно так же при нерасхождении половых хромосом зиготы XY может возникнуть эмбрион XXY, так как клетка YO гибнет. Из клетки XXY при нерасхождении X-хромосом возникают дочерние клетки XXXXY и YO, из которых выживает только первая. Таким образом, наличие мозаики ясно говорит о большой вероятности нерасхождения при митозе зиготы, но даже наличие лишь одного клона клеток не исключает патологии ранней зиготы. Другие типы хромосомной мозаики могут возникать и при других условиях —



например, при потере частью клеток структурно измененной хромосомы или, как сейчас доказано, при двойном оплодотворении яйцеклетки и полярного тельца двумя сперматозоидами.

Диагностика мозаики возможна при исследовании кариотипа и требует выполнения ряда условий: все клетки с немодальным числом хромосом должны иметь одинаковый кариотип, число таких клеток должно быть явно больше, чем можно ожидать в качестве артефакта (Court Brown и др., 1960; Ross, Tjio, 1965). Заподозрить хромосомную мозаику можно на основании исследования полового хроматина, если число телец его ненормально. Например, у больных  $XX/XXX$  в части клеток имеется один половой хроматин, а в части клеток — два. У больной  $XO/XX$  половой хроматин отчетливо имеется, однако в значительно меньшем числе клеток, чем в норме.

Частое различие в хромосомном составе различных тканей видно на ряде примеров. Так, у одного больного кариотип костного мозга был  $XXY$ , а лейкоцитов —  $XXY/XY$  (Leon и др., 1961). У другого больного с атрофией яичек кариотип лейкоцитов был  $XY$ , кожи и яичка —  $XY/XXY$  (Paulsen и др., 1964). У здорового мужчины с нормальными яичками в различных тканях 4—10% клеток имели кариотип  $XX$ , прочие —  $XY$ ; в коже были более светлые участки кариотипа  $XY$ , и более темные, где 10% клеток имели иной кариотип —  $XX$ . В этом случае наиболее вероятной причиной мозаики представляется оплодотворение двумя сперматозоидами ядер яйцеклетки и полярного тельца (Zuelzer и др., 1964). Указанные примеры показывают, что никогда на основании исследования одной ткани, а нередко даже и на основании исследования нескольких тканей нельзя достоверно исключить наличие хромосомной мозаики.

ТАБЛИЦА 2

Варианты кариотипа при различном генотипе гамет

Спермий	Яйцеклетка				
	X	O	XX	XXX	XXXX
X	XX	XO	XXX	XXXX	XXXXX
Y	XY		XXY	XXXY	XXXXY
O	XO		XX	XXX	XXXX
XY	XXY	XY	XXXY	XXXXY	
XX	XXX	XX	XXXX	XXXXX	
YY	XYX		XXYY	XXXY	
XXY	XXXY	XXY	XXXXY		
XYX	XXYY	XYX	XXXY		
XXYY	XXXXY	XXYY			



В настоящее время нельзя исключить и иные, хотя и не доказанные причины хромосомных aberrаций — эндоредупликацию, неравный кроссинговер с образованием хромосомы, имеющей одно плечо в двойном количестве, и даже прямую передачу от родителей аномальной хромосомы (Miller, 1964).

В настоящее время известны очень многие патологические кариотипы, которые могли возникнуть при нерасхождении хромосом при первом, втором мейотическом делении или обоих. Известные варианты представлены в табл. 2.

Известно также много вариантов хромосомной мозаики. В табл. 3 представлены известные варианты, возникающие при потере хромосомы или при нерасхождении хромосом в митозе первого или последующих делений зиготы.

ТАБЛИЦА 3

Варианты хромосомной мозаики

Зигота	Потеря одной половой хромосомы	Нерасхождение при первом митозе зиготы	Нерасхождение при последующих митозах
$XX$ $XY$  $XO$ $XXX$ $XXY$  $XXXXY$	$XO/XX$ $XO/XY$  $XX/XXX$ $XX/XXY$ $XY/XXY$ $XX/XXX$ $XXXXX/XXXXXY$	$XO/XXX$ $XO/XY$ $XXY$ $XX$  $XY/XXXXY$	$XO/XX/XXX$  $XY/XXY$ $XO/XX$ $XX/XXX/XXXX$  $XXXXY/XXXXXY/XXXXXY$

Представление о том, что многие хромосомные аномалии происходят при нерасхождении хромосом, приводит к некоторым количественным расчетам (Stewart, 1962). Если нерасхождение одинаково часто бывает при обоих мейотических делениях и у обоих полов, то следовало бы ожидать частоты лиц  $XO$  больше чем  $XXX$  или  $XXY$ . На самом же деле при рождении частота лиц  $XXY$  и  $XXX$  примерно 1 : 2000 новорожденных обоего пола, а  $XO$  — менее 1 : 3000. Такое расхождение можно было бы объяснить тем, что при самопроизвольных абортах 5% составляют эмбрионы  $XO$  (Carr, 1963) и что аборт заканчивается 10% беременностей, но тогда частота  $XO$  при зарождении должна быть 1 : 200, а это выше ожидаемого. В настоящее время нет убедительных данных, которые говорили бы о различной частоте нерасхождения хромосом в разных условиях. Влияние возраста матери на возникновение трисомий по половым хромосомам также крайне незначительно, если вообще



имеется (Miller, 1964). Мало могут помочь расчету и данные, полученные на животных, так как у мышей при мейозе у самца аномалии редки, а у человека составляют до 14% (Ford, 1956).

Данные о частоте нерасхождения половых хромосом у отца и матери можно было бы получить при изучении относительной частоты происхождения единственной X-хромосомы у особей XO. В большинстве случаев она, судя по таким маркерам, как цветовая слепота и группа крови Xg, была материнского происхождения и значительно реже отцовского, т. е. обычно имело место нерасхождение хромосом при сперматогенезе (или потеря половой хромосомы сперматозоида в процессе оплодотворения) (McKusick, 1962a, b; Lindsten, 1963a; Lindsten и др., 1963b). Наблюдения над больными кариотипом XXU, у которых обычно обе X-хромосомы имеют материнское происхождение, говорили о более частом нерасхождении при оогенезе (Frøland и др., 1963). В одном случае доказано происхождение изохромосомы X от отца (Lindsten и др., 1963). В целом, как видно, хромосомные аномалии могут зависеть от весьма различных процессов, которые имеют место при оогенезе, сперматогенезе или даже при первых делениях зиготы.

#### ПОЛОВОЙ ХРОМАТИН ПРИ ПАТОЛОГИИ

Анализ полового хроматина является необходимым для правильной оценки кариотипа человека, так как X-хромосома в большинстве случаев не может быть индивидуализирована (рис. 10, 11). За последние годы описано много различных вариантов аномального кариотипа, связанных с потерей, наличием лишних или изменением структуры X-хромосомы (Sohval, 1963a; А. А. Прокофьева-Бельговская, 1963; В. П. Эфроимсон, 1964, 1965). Установлен принципиальной важности факт соответствия между количеством X-хромосом в ядре и числом телец полового хроматина: при кариотипе XO/XX/XXX часть клеток не имела хроматина, другие имели одно или два тельца его (Carr и др., 1962), а при такой же мозаике в случае преобладания линии клеток XO в 67—87% ядер полового хроматина не было, в 11—22% было одно тельце его и в 1—7% — два тельца (Bijlsma и др., 1964). При кариотипе XXX имелись два тельца хроматина (Close, 1963), при мозаике XO/XXX в части клеток было два тельца (Jacobs и др., 1960), при кариотипе XXXY — также два тельца (Bray, Sr. Ann-Josephine, 1963), а при кариотипе XXXXY — три тельца хроматина (Bagg и др., 1962; Day, 1963; Mürset и др., 1964). В тех случаях дисгенезии гонад, когда обнаруживался половой хроматин, обычно была хромосомная мозаика XO/XX (Ferrier и др., 1961). Понятно, что при хромосомной мозаике чем больше ядер имеют лишь одну X-хромосому, тем меньше частота полового хроматина. Необходимо

Рис. 10. Половой хром

а — полового хроматина в ядре; б — большое тельце хроматина; в — маленькое тельце хроматина

Рис. 11. «Барабанный щиток»

а — типичная «барабанный щиток»; б — аномальная «барабанный щиток»



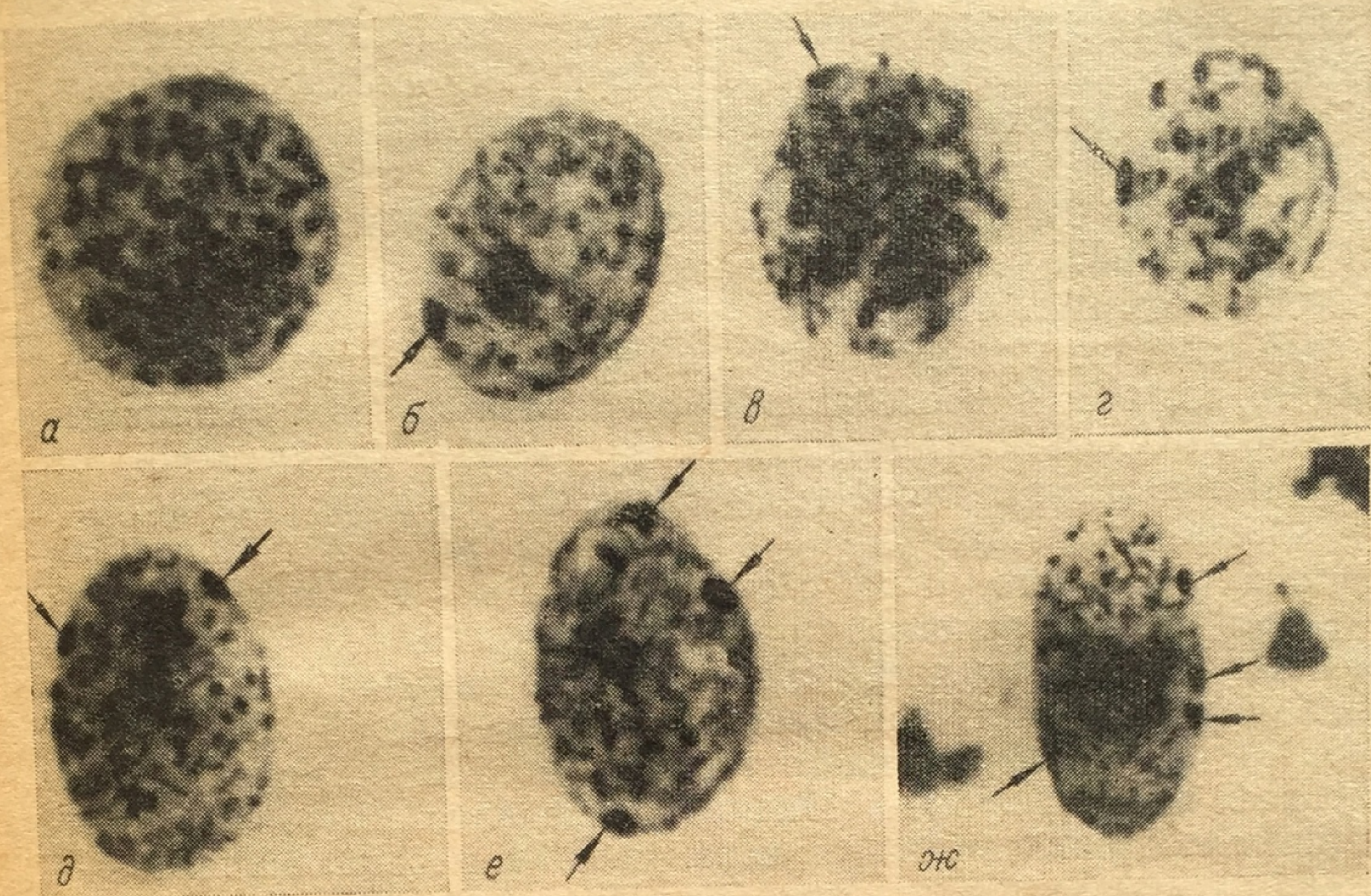


Рис. 10. Половой хроматин в клетках эпителия слизистой щек (по Miller, 1964).

а — полового хроматина нет; б — одно тельце хроматина; в — маленькое тельце хроматина; г — большое тельце хроматина; д — два тельца хроматина; е — три тельца хроматина; ж — четыре тельца хроматина. Тельца полового хроматина указаны стрелками.

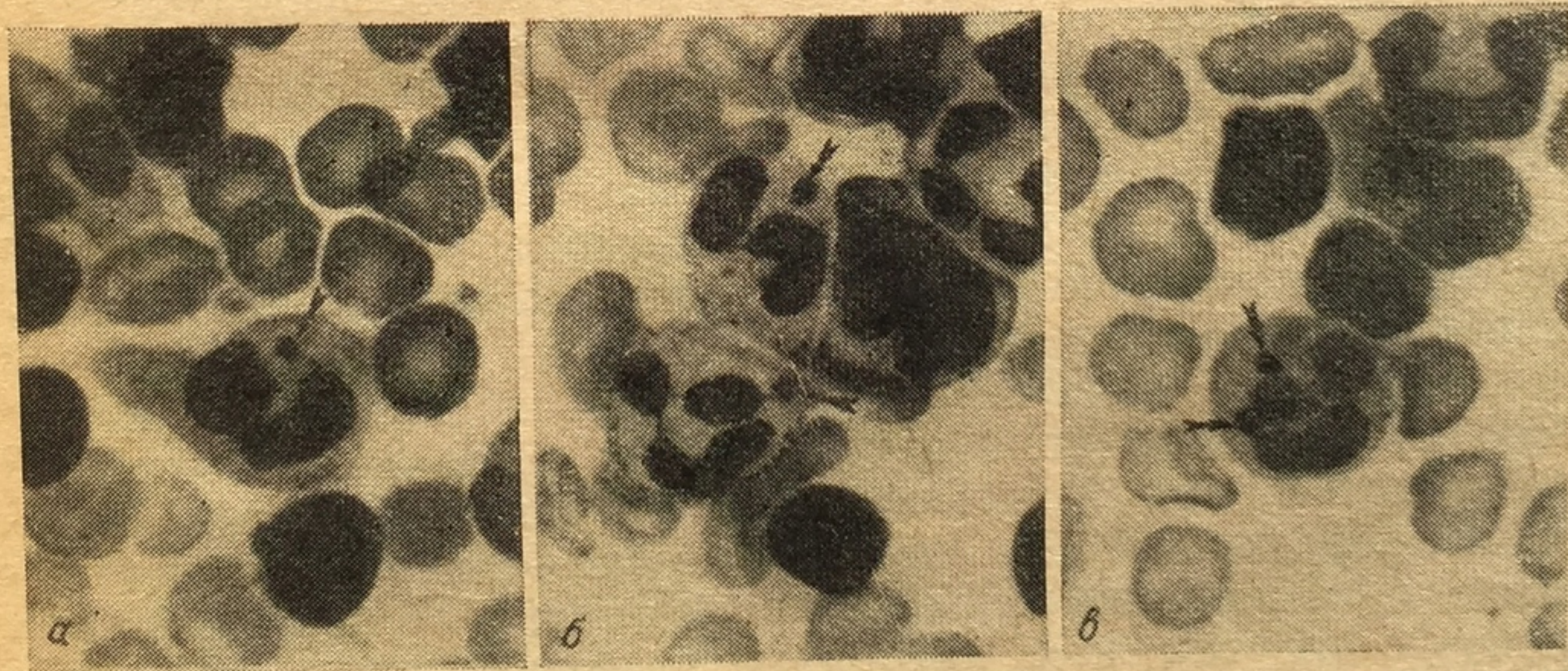


Рис. 11. «Барабанные палочки» в сегментоядерных нейтрофилах (по Maclean, 1961).

а — типичная «барабанная палочка»; б — два ядра с большими «барабанными» палочками; в — ядро с двумя «барабанными» палочками. «Барабанные палочки» указаны стрелками.



также подчеркнуть, что для установления хромосомной мозаики нередко нужно многократно исследовать несколько тканей, иначе можно впасть в ошибку. Так, имелись сообщения о том, что у некоторых больных с кариотипом  $XO$  обнаруживался половой хроматин (Chapelle, 1962b), что должно было бы говорить об инактивации единственной  $X$ -хромосомы в клетке. Видимо, однако, это не так, и на самом деле имелась нераспознанная мозаика. Такой случай в литературе уже описывался, когда вначале больную считали  $XO$  и обнаруживали половой хроматин, а при последующем обследовании обнаружили мозаику  $XO/XX/XXX$  (Morishima и др., 1962). Следует помнить также о так называемой географической мозаике, при которой различный кариотип обнаруживается в разных тканях. Так, у одного больного 30 лет с синдромом Дель Кастильо в сертолиевых клетках полового хроматина не было, а в клетках слизистой щек, кожи и части клеток яичек он имелся, и в этих тканях кариотип был, как следовало ожидать,  $XX$  (Therkelsen, 1964a). У одного истинного гермафродита с мозаикой  $XX/XY$  во всех тканях, кроме тестикул, наблюдалось строгое соответствие между числом клеток кариотипа  $XX$  и частотой телец полового хроматина в клетках (Gartler и др., 1962). Нарушения полового развития, как это было показано многочисленными исследованиями групп крови, произошли вследствие оплодотворения двумя сперматозоидами яйцеклетки, имевшей два ядра.

Исследования в культуре с тимидином, меченым тритием, показали, что позднее удвоение ДНК имеет место у 2 из 3  $X$ -хромосом при кариотипе  $XXX$  и у 3 из 4 хромосом при кариотипе  $XXXXY$  (Mukherjee и др., 1964). Половой хроматин при кариотипе  $XXY$  был обнаружен также при нарушениях строения яичек у кота (Thuline, Norby, 1961) и самца мыши (Russell, 1961).

Следует рассмотреть факт образования полового хроматина еще с одной позиции. Если все  $X$ -хромосомы в клетке инактивируются, то почему кариотип  $XO$  сопровождается патологией? Было высказано предположение о том, что  $X$ -хромосома несет гены, ведающие женским половым развитием, ростом и др.; у особей мужского пола действие этих генов подавляется генами-репрессорами  $Y$ -хромосомы. В указанном участке  $X$ -хромосомы нередки мутации, но в норме они не проявляются в фенотипе из-за наличия второй  $X$ -хромосомы; у особей же  $XO$  они проявляются, так как находятся в гемизиготном состоянии (Hirschhorn, Firschein, 1964). Если же таких мутаций нет, то и особь  $XO$  может быть нормальной и фертильной. Действительно, фертильность при кариотипе  $XO$  описана (Bahner и др., 1960), но представляется редким явлением, не позволяющим совершенно исключить мозаику.



Нам представляется, что при рассмотрении причин патологии у лиц с кариотипом  $XO$  следует исходить из тех соображений, что отсутствующей хромосомой могла быть не только вторая  $X$ -хромосома, но и  $Y$ -хромосома. Это доказывается случаем, когда один ребенок из пары идентичных близнецов был нормальным мальчиком с кариотипом  $XY$ , а второй страдал дисгенезией гонад и имел кариотип  $XO$  (Lejeune, Turpin, 1961). Следовательно, отсутствие  $Y$ -хромосомы в данном случае привело к возникновению синдрома дисгенезии гонад со всеми его характерными чертами. Очень редко синдром, по соматическим проявлениям крайне сходный с дисгенезией гонад, встречается у мальчиков. Все это неизбежно приводит к заключению, что синдром дисгенезии гонад возникает при отсутствии второй половой хромосомы, какой бы она ни была. Следовательно, не смотря на то, что в мейозе  $X$ - и  $Y$ -хромосомы становятся концами в конец, а не образуют пары, приходится принять, что в них имеется гомологичный сегмент, несущий гены, необходимые для нормального роста и развития. В таком случае можно объяснить относительную частоту синдрома у девочек и мальчиков. У девочек синдром возникает тогда, когда имеется одна лишь  $X$ -хромосома или во второй отсутствует определенный сегмент (вероятно, короткое плечо). Мутантные гены, находящиеся в сохранившемся сегменте единственной  $X$ -хромосомы, в таком случае могут проявить свое действие. Видимо, распространение этих мутантных генов относительно велико. В то же время ряд симптомов дисгенезии гонад, как, например, крыловидные складки на шее, эпикантус и др., встречаются у меньшей части больных указанным синдромом. Более того, у некоторых больных даже рост не снижен («чистая» дисгенезия гонад). Все это приводит к выводу, что две  $X$ -хромосомы требуются для нормального образования гонад, а при отсутствии гомологичного сегмента одной из них проявляются мутантные гены, имеющиеся часто, но далеко не всегда, и находящиеся в гемизиготном состоянии. Поскольку такой гомологичный сегмент имеется и у  $Y$ -хромосомы, наличие ее также исключает возникновение синдрома. Почему же в таком случае возникает редкий вариант синдрома у мальчиков? Можно себе представить это таким образом, что у этих мальчиков, всегда имеющих кариотип  $XY$ , мутантные гены имеются в гомозиготном состоянии. Для этого ребенок должен был получить их от каждого из родителей. У матери эти гены не проявляли своего действия, так как были в гетерозиготном состоянии. Поскольку патология  $Y$ -хромосомы, по всей вероятности, привела бы к стерильности, можно предположить, что у отца произошел кроссинговер между гомологичными участками  $X$ - и  $Y$ -хромосомы, в результате которого  $Y$ -хромосома приобрела мутантные гены, находившиеся в  $X$ -хромосоме, происшедшей от бабушки. Понятно, что такое стечение



событий объясняет, почему больные мальчики встречаются несравненно реже, чем больные девочки.

Приведенное выше предположение, которое мы выдвигаем весьма осторожно, исходит из представления о неполной инактивации X-хромосомы. В настоящее время это принимает и автор теории инактивации Lyon (1963b). Активной остается лишь небольшая часть хромосомы, которая не видна из-за гетеропикноза основной массы хромосомы.

Тот факт, что наличие двух половых хромосом необходимо для нормального функционирования половых желез, легко понять, если иметь в виду, что в зародышевых клетках инактивации X-хромосом вообще не происходит.

Инактивации подвергаются все X-хромосомы в соматических клетках, кроме одной. При инактивации они образуют половой хроматин, число телец которого показывает число X-хромосом в клетке. При отсутствии полового хроматина в клетке лишь одна X-хромосома, при одном тельце — их две, при двух тельцах — три, при трех тельцах — четыре. Тем не менее, даже в инактивированной в целом X-хромосоме сохраняется активным один сегмент, ведающий рядом морфогенетических признаков. Последнее подтверждается тем, что клоны клеток XO менее активны, чем нормальные. В упоминавшемся выше случае однойцевой двойни XY и XO (Lejeune, Turpin, 1961) была произведена успешная сплошная пересадка кожи от каждого близнеца другому. При этом у больной XO в соседних с пересаженными участках кожи были клоны клеток как XO, так и XY, что говорит о большей способности к росту клеток XY по сравнению с клетками XO.

«Барабанные палочки» в ядрах сегментоядерных нейтрофилов являются аналогом полового хроматина (Davidson, Smith, 1954; Mittwoch, 1963), но для установления числа X-хромосом в клетке счет «барабанных палочек» менее пригоден, так как две «палочки» обнаруживаются у больных XXX редко, а о трех «палочках» в одном ядре было лишь единичное сообщение (у больной XXXXX) (Kesaree, Woolley, 1963). При изохромосоме длинного плеча X «барабанные палочки» большого размера, при делеции части X-хромосомы они маленькие, и тогда их трудно отличить от других ядерных придатков, что может являться причиной расхождения в оценке полового хроматина по буккальным мазкам и лейкоцитам. Так, сообщалось о больных с небольшим по размерам половым хроматином в буккальных мазках и отсутствием «барабанных палочек» (Jacobs и др., 1960; Chapelle, 1962a) у больных с делецией X-хромосомы и при мозаике XO/Xx. Существует много и других примеров расхождений — при мозаике XO/XXX в буккальных мазках было два тельца хроматина, а «барабанные палочки» отсутствовали (Jacobs и др., 1960). У больной XO/XX/XXX было в коже и бук-



кальном эпителии много ядер с двумя тельцами полового хроматина, но лишь одна «барабанная палочка» на 1500 нейтрофилов (Carr и др., 1962). У больного ХУ/ХХХУ было много ядер с двумя тельцами хроматина в буккальных мазках, но лишь одна «барабанная палочка» в 2800 нейтрофилах (Bagg и др., 1959). Как видно, в основном расхождении между результатами исследования полового хроматина по буккальным мазкам и «барабанным палочкам» относятся к хромосомным мозаикам. В этой связи следует вновь напомнить о значительно большей трудоемкости исследования «барабанных палочек». Поэтому в настоящее время используется почти исключительно метод буккальных мазков. В то же время одновременное использование обоих методов явно целесообразно, так как может позволить выявить ряд случаев хромосомной мозаики.

Недавно установлено, что существует два различных вида изохромосомы X. При одном из них имеется перетяжка длинного плеча близко к центромеру; у таких больных было мало «барабанных палочек»; в этой хромосоме область перетяжки синтезировала ДНК раньше, чем соседние участки, в связи с чем можно считать, что такая изохромосома X является дисцентрической, т. е. возникла при слиянии двух X-хромосом, лишенных коротких плеч, но сохранивших центромеры. Другой вариант — это обычная изохромосома X, лишенная перетяжки; у таких больных было очень много «барабанных палочек», а синтез ДНК происходил в такое же время, как и в длинном плече нормальной X-хромосомы. Таким образом, возможно наличие различий в скорости и степени инактивации различных вариантов структурно измененных X-хромосом и различий в частоте и размерах соответствующих телец полового хроматина (Chapelle и др., 1966; Oskey и др., 1966).

### ОСНОВНЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

При изучении основных хромосомных аномалий принято выделять два направления: первое касается изучения хромосомных аномалий при том или ином заболевании, второе выясняет возможность патологических состояний при определенном кариотипе.

Изменения Y-хромосомы. В ряде случаев у здоровых мужчин была обнаружена ненормально длинная Y-хромосома (Bender, Goosch, 1961; Chapelle и др., 1963), причем она была описана у клинически здоровых отца и сына (Makino и др., 1963), а в одном случае обнаружена у 15 мужчин в 5 семьях (Chapelle и др., 1963). В настоящее время недостаточно данных, чтобы признать длинную Y-хромосому патологическим явлением. При делеции же части этой хромосомы описана гипоспадия (Muldal,



Oskey, 1962); в одном случае при дисгенезии гонад с увеличением клитора описан кариотип  $XO$ -фрагмент (делетированная  $Y$ -хромосома?) (Vaharu и др., 1961). Короткая, длинная и мозаика короткой и длинной  $Y$ -хромосомы описаны у больных азооспермией и олигозооспермией (Wijck и др., 1964). В большинстве же случаев, видимо, нарушения  $Y$ -хромосомы клинически не проявляются — по данным Court Brown и др. (1965), у 3% здоровых мужчин  $Y$ -хромосома короче или длиннее обычной.

*Моносомия по половым хромосомам.* Единственным известным у человека случаем моносомии является кариотип  $XO$ . Этот кариотип выявлен впервые у больной дисгенезией гонад (синдромом Шерешевского — Тернера) (Ford и др., 1959b) и затем подтвержден многочисленными исследованиями (Chapelle, 1962b; Lindsten, 1963a; Lemli, Smith, 1963; Ferguson-Smith и др., 1964). Кариотип  $XO$  обнаруживался также у больных с интерсексуальными гениталиями и наличием в брюшной полости яичка с одной стороны и соединительнотканного рудимента с другой (Bloise и др., 1960; Atkins, Engel, 1962; Bottura, Ferrari, 1962). Клинические проявления при этом были настолько похожи на те, которые обычно наблюдаются при мозаике  $XO/XY$ , что такую нераспознанную мозаику трудно исключить.

*Дисомии по половым хромосомам.* Кариотип  $XX$  характерен для нормальных женщин и для больных с врожденной гиперплазией надпочечников. Однако такой же нормальный женский кариотип наблюдался у некоторых больных дисгенезией гонад (Frassago и др., 1960b; Jacobs и др., 1961; Lindsten, 1963a), у большинства больных истинным гермафродитизмом (Hungerford и др., 1959; Assis и др., 1960, и др.) и даже у больного с гипоспадией, влагалищем, маткой и яичниками в полости таза (Shah и др., 1961). Кариотип  $XX$  описан у двух мужчин — атлетов 19 и 28 лет с малыми семенными каналами в яичках, наличием в них только сертолиевых клеток и гиперплазией лейдиговских клеток, причем, судя по данным исследования  $Xg$ -группы крови, обе  $X$ -хромосомы эти лица получили от матерей (Chapelle и др., 1965).

Lindsten и др. (1966) описали трех мужчин 17, 35 и 56 лет с кариотипом  $XX$ . Двое из них были низкого роста (151 и 154 см). У одного больного при гистологическом строении яичек, напоминавшем синдром Клайнфельтера, в культуре крови, коже и яичках имелся кариотип  $XX$ , у другого при гистологической картине герминативной аплазии со склерозом семенных канальцев в культуре крови и коже также был кариотип  $XX$ . У третьего больного при резкой дисгенезии семенных канальцев, но малом их числе и выраженном отеке их в культуре крови был кариотип  $XX$ ; в коже основная масса клеток имела кариотип  $XX$ , но единичные были, видимо, кариотипа  $XXY$ , а в яичках,



наряду с большинством клеток кариотипа XX, были единичные клетки кариотипа XXX (имевшие два тельца полового хроматина) и кариотипа, видимо, XXY. Представляется, что у этих больных, как и у прочих фенотипических мужчин кариотипа XX, вряд ли можно исключить хромосомную мозаику с наличием в части клеток Y-хромосомы.

Кариотип XY характерен для нормальных мужчин и больных мужским псевдогермафродитизмом (Harnden, Stewart, 1959; Jacobs и др., 1959a; Jacobs и др., 1961). Правда, больная, описанная Harnden, Stewart (1959), была расценена как страдающая дисгенезией гонад, но, судя по клиническому описанию, нельзя исключить у нее наличия тестикулярной ткани, а исследование рудиментов гонад не проводилось. Кариотип XY был также обнаружен при синдроме Тернера у мальчиков (Frassago и др., 1961; Oikawa, Blizzard, 1961) и в очень редких случаях — при истинном гермафродитизме (Sandberg и др., 1960). Кроме того, кариотип XY описан у ряда больных с синдромом Клайнфельтера (Chapelle, Hortling, 1963), некоторых больных смешанной дисгенезией гонад (Bergada и др., 1962a) и даже у отдельных больных дисгенезией гонад.

*Трисомии по половым хромосомам.* У многих лиц с кариотипом XXX нет никаких нарушений и сохранена фертильность, а у других имеются нарушения менструального цикла вплоть до аменореи (Jacobs и др., 1959b; Johnston и др., 1961; Day и др., 1964; Maclean и др., 1964). Miller (1964) описал 31 случай рождения детей женщинами с кариотипом XXX (21 мальчик и 10 девочек). Половина их были обследованы и оказались в кариологическом отношении нормальными, хотя теоретически у 50% следовало ожидать трисомию. Возможно, такое расхождение с теорией объясняется тем, что полярное тельце получает две X-хромосомы, а яйцеклетка — одну (Barr, 1965).

При исследовании больных в психиатрических учреждениях частота кариотипа XXX среди женщин была: 4 : 595 (Fraser и др., 1960); 2 : 769 (Hienz и др., 1963); 2 : 420 (Casey и др., 1966). В связи с этим прежнее представление о значительной частоте умственных расстройств среди больных кариотипа XXX представляется неверным. В то же время из 888 женщин, не выборочно исследованных из общего населения, патологии полового хроматина не встретилось ни разу, а из 7310 различных больных, поступивших в общую больницу, примерно половину из которых составляли женщины, кариотип XXX встретился дважды и кариотип XX/XXX — один раз (Baikie и др., 1966). Для кариотипа XXX характерно отсутствие типичного синдрома, в то время, как при прочих трисомиях (кроме XYY) такой синдром имеется. Видимо, причина такого отсутствия патологии у многих больных объясняется инактивацией двух X-хромосом из трех (Barr, 1965).



Столь же часта другая трисомия — ХХУ. Синдром дисгенезии семенных канальцев впервые описан в 1942 г. (Klinefelter и др., 1942). Хромосомное происхождение заболевания можно было подозревать на основании обнаружения полового хроматина у таких больных, фенотипически являющихся мужчинами (Plunkett, Barr, 1956), на основании низкой частоты цветовой слепоты (Polani и др., 1958), а в 1959 г. был описан и с тех пор многократно подтвержден кариотип таких больных ХХУ (Ford и др., 1959a; Jacobs, Strong, 1959; Nowakowski и др., 1960; Frøland, 1964; Ferguson-Smith и др., 1964b; А. М. Пономаренко, 1965б, и др.). Этот синдром описан в отдельной главе.

Кроме дисгенезии семенных канальцев, кариотип ХХУ описан у некоторых больных крипторхизмом и адипозо-генитальной дистрофией без синдрома Клайнфельтера (Chapelle, Hortling, 1963).

Третьим вариантом трисомии является кариотип ХУУ. Он не проявляется определенной клиникой — описаны как здоровые мужчины, так и умственно отсталые (Castilla и др.; цит. по Miller, 1964), с гипогонадизмом или крипторхизмом (Sandberg и др., 1963; Ricci, Malacarne, 1964). Во всяком случае, нет определенного клинического синдрома, соответствующего ХУУ кариотипу. Возможно, наличие двух Y-хромосом имеет отношение к агрессивному поведению — так, из 197 лиц с умственным дефектом и агрессивным поведением у 7 был кариотип ХУУ и у 1 — ХХУУ, в то время, как из 266 новорожденных и 209 взрослых наличие двух Y-хромосом не встретилось ни разу (Jacobs и др., 1965).

*Тетрасомии по половым хромосомам.* Описано три варианта тетрасомий. При первом из них — ХХХХ — у генотипических женщин обнаруживалось три тельца полового хроматина. Описана как нормальная фертильная женщина (Bergemann, 1962), так и женщины с нормальным половым развитием и умственной отсталостью (Сагг и др., 1961).

При тетрасомии ХХХУ обычно больные страдают дисгенезией семенных канальцев и умственной отсталостью (Сагг и др., 1961с).

Кариотип ХХУУ имеет некоторые особенности. Это обычно лица мужского фенотипа, высокого роста, нередко с акромегалоидными чертами, увеличением лобных пазух; телосложение их евнухоидное, и в яичках отмечается дисгенезия семенных канальцев, хотя в одном случае была найдена аплазия герминативных элементов (Сагг и др., 1961b; Muldal и др., 1962; Barr и др., 1964). Интересно, что акромегалоидные черты и увеличение лобных пазух отмечены также при кариотипе ХХХУУ (Bray, Sr. Ann-Josephine, 1963) и ХУУ (Castilla; цит. по Miller, 1964). Видимо, эти общие явления обусловлены наличием двух Y-хро-



мосом, хотя, как выше указано, кариотип ХУУ может не сопровождаться никакой патологией.

*Пентасомии по половым хромосомам.* Описано несколько вариантов пентасомий. При одном из них у женщин ХХХХХ (Kesaree, Woolley, 1963) было по 4 тельца полового хроматина, в некоторых нейтрофилах отмечены по 2 и даже 3 «барабанные палочки», но в большинстве случаев была лишь одна. У таких больных (детей) имелись пороки развития внутренних органов (незаращение боталлова протока и др.) и психомоторная отсталость.

При кариотипе ХХХХУ (Fraccaro и др., 1960с; Fraser и др., 1961; Barr и др., 1962; Atkins и др., 1963) все больные были фенотипическими мужчинами с тремя тельцами полового хроматина; синдром включал тяжелую умственную отсталость, аномалии скелета (коленных и локтевых суставов, локте-лучевой синостоз, расщепление твердого нёба) и нарушения яичек, проявлявшиеся у молодых больных отсутствием сперматогоний, у более старших — фиброзом семенных канальцев, а также нередко крипторхизмом.

Описан больной 26 лет с кариотипом ХХХУУ (Bray, Sr. Ann-Josephine, 1963), с акромегалоидными чертами, евнухоидизмом, гинекомастией, умственной отсталостью; яички состояли только из стромы с крайне небольшими остатками семенных канальцев.

Бывает двойная трисомия, когда, кроме трисомии по половым хромосомам, имеется также трисомия по какой-либо аутосоме. Обычно половые нарушения у таких больных не отличаются от нарушений при трисомии только по половым хромосомам.

Рассмотрение описанных выше аномалий и кариотипов показывает, что нет четкой корреляции между кариотипом и клиникой. В отсутствие Y-хромосомы обычно развитие происходит в женскую сторону, а при наличии Y-хромосомы развитие происходит в мужскую сторону, независимо от количества имеющихся X-хромосом. Однако избыток генетического материала приводит к патологии, наиболее выраженной у мужчин при избытке X-хромосом в ядре; при этом патология тем сильнее, чем больше лишних хромосом. Приведенные примеры также показывают, что нормальный кариотип может отмечаться у больных с нарушением половой дифференцировки, а нарушенный кариотип не во всех случаях связан с какой-либо патологией. Следовательно, на основании одного лишь исследования кариотипа можно с большой вероятностью предсказать, есть ли у больного тестикулярная ткань, основываясь на наличии или отсутствии Y-хромосомы, а при излишних X-хромосомах у мужчин — предсказать патологию яичек. Никаких других предположений без знакомства с клинической картиной делать не следует.



Выше указывалось, что хромосомные аномалии далеко не исчерпываются анэуплоидией (нарушением нормального числа хромосом), но могут также заключаться в хромосомной мозаике, в качественных нарушениях хромосом. Такие хромосомные аномалии будут описаны при изложении отдельных заболеваний.

### ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В настоящее время следует считать установленным, что для нормального развития гонады требуется присутствие в ней нормальных зародышевых элементов. В отсутствие их гонада не является полноценной. В то же время, как указывалось выше, именно пребывание гонocyта в корковом или в мозговом слое гонады превращает его в нормальную яйцеклетку или сперматозоид. В настоящее время неизвестны механизмы, которые осуществляют передачу наследственной информации от хромосом эффекторным процессам. Можно говорить лишь о некоторых общих закономерностях. Прежде всего определяющим в развитии тестикула является Y-хромосома. В отсутствие ее тестикул не развивается. Это общее правило имеет, правда, одно существенное исключение: у подавляющего большинства больных истинным гермафродитизмом обнаруживается кариотип XX и отсутствует клон клеток с Y-хромосомой. Существует несколько предположений, пытающихся объяснить возможность развития яичка в отсутствие видимой Y-хромосомы. Можно предположить необнаруженную транслокацию Y-хромосомы или части ее на вторую половую хромосому или какую-либо аутосому; либо нераспознанную мозаику; либо, наконец, принять возможность аутосомного влияния на развитие гонады и отвести Y-хромосоме очень важную, но не уникальную роль. В настоящее время наиболее правдоподобным нам представляется объяснение указанных расхождений нераспознанной мозаикой — это тем более возможно, что для исключения ее требуется не только исследование различных тканей, в том числе и яичек, но также раздельное определение кариотипа в лейдиговских, сертолиевых клетках и в ряду сперматогенеза. В этой связи мы считаем важным привести некоторые данные из литературы. В одном случае истинного гермафродитизма в коже, лейкоцитах и яичках кариотип был XX, но при повторной культуре ткани яичка выявилась мозаика XX/X<sub>Y</sub> (Brøgger, Aagaenæs, 1964). У больного мальчика с синдромом Тернера и крипторхизмом Y-хромосома не была найдена (Oikawa, Blizzard, 1961), но при повторном обследовании того же больного выявлена мозаика в лейкоцитах и яичках XX<sub>1</sub>/XX<sub>2</sub>Y, где X<sub>1</sub> — изохромосома X, а хромосома y была чуть меньше нормальной, как и у отца больного (Solomon



и др., 1964). При смешанной дисгенезии гонад у наблюдавшейся нами больной дважды в костном мозгу определен кариотип  $XO$ , а при культуре лейкоцитов —  $XO/XY$ . У больного мужским псевдогермафродитизмом в лейкоцитах был кариотип  $XO$ , а в коже —  $XO/XY$  (Teter и др., 1964b), у другого такого же больного при культуре брюшного апоневроза был кариотип  $XO$ , а в лейкоцитах —  $XO/XY$  (Grouchy и др., 1963b). У больной с типичной картиной дисгенезии гонад и с необычным кариотипом  $XO/Xy/XXXy$  на секции был обнаружен рудимент яичка (Penstock, Whitehead, 1965). У больной 5 лет с неопределенными гениталиями и одним яичком кариотип клеток кожи и костного мозга был  $XO$ , а клеток периферической крови —  $XO/XY$  (Frassago и др., 1966). Все эти примеры показывают, что при современном уровне знаний и методик никак нельзя утверждать, что развитие яичка вполне возможно в отсутствие  $Y$ -хромосомы.

Нарушение формирования внутренних половых органов не редко происходит при патологии яичек. В подавляющем большинстве случаев речь идет о генетически обусловленной патологии, что приводит к нарушению образования яичками эмбриональных инкретов. В зависимости от нарушения образования одного или обоих из них может быть либо сохранение мюллеровых протоков, либо полное отсутствие их и вольфовых производных. Что касается наружных гениталий, то формирование их протекает под знаком влияния андрогенов независимо от источника последних. Описана форма патологии, при которой яички после выполнения на первом этапе своей морфогенетической роли исчезают (анорхидия) по неизвестной причине; при этом внутренние половые органы развиваются нормально, но наружные резко недоразвиты, хотя и сформированы по мужскому типу. Это заболевание является как бы крайним вариантом мужского гипогонадизма, имеющего своей причиной недостаточную андрогенную функцию яичек.

Наблюдения показывают наличие определенной асимметрии в строении гонад у лиц с нарушениями половой дифференцировки. По сводным данным Ferrier (1965), из 15 случаев истинного гермафродитизма с изученным кариотипом лишь в одном случае яичко было слева, во всех же прочих случаях тестикулярная ткань располагалась либо с обеих сторон (овотестис), либо только справа. В 9 случаях из 15 слева был яичник, а справа — яичко или овотестис. В настоящее время трудно объяснить этот факт, который, однако, хорошо согласуется с большей частотой левостороннего крипторхизма у мальчиков. Клиническое значение этого наблюдения состоит в том, что при опухоли правой рудиментарной гонады с большой вероятностью следует думать о тестикулярном ее происхождении.

Любая аномалия кариотипа приводит ко многим нарушениям, которые часто не имеют никакого клинического значения



и потому без специального исследования не обнаруживаются. Одной из клинически несущественных, но патогенетически интересных аномалий является нарушение дерматоглифики (отпечатков кожных бороздок пальцев и ладоней). Выяснено, что если при нормальном кариотипе  $XX$  среднее число бороздок на пальцах равно 122, при кариотипе  $XU$  — 140, то при  $XO$  или  $XO/XX$  число их повышено до 166—178, при  $XXU$  равно 122, при  $XUU$  — 102, а при  $XXUU$  — всего 89 и при  $XXXUU$  — 73. Одновременно противоположную тенденцию имеет другой показатель — характер самого рисунка складок на пальцах. Рисунок может быть трех родов — дуга, петля и круг. В норме дуги составляют 3—6% всех встречаемых узоров, при кариотипе  $XO$  — 2%, а при кариотипах  $XUU$ ,  $XXUU$  и  $XXXUU$  — 20—30% (Holt, Lindsten, 1964; Uchida и др., 1964; Alter, 1965).

Поскольку при аномалиях половых органов прежде всего возникает бесплодие, встает вопрос о месте различных хромосомных аномалий в генезе бесплодия. Выяснилось, что если исключить очевидные местные причины бесплодия — например, непроходимость маточных труб у женщин или эпидидимис и непроходимость семявыводящих путей у мужчин, — то хромосомные аномалии составляют важную и частую причину бесплодия.

Так, по данным невыборочного обследования 130 бесплодных мужчин, у 12 были хромосомные аномалии, в том числе у 9 — аномалии половых хромосом:  $XXU$ ,  $XO/XU$ ,  $XO/XU/Xx/XxU$ ,  $Xy/XU$ ,  $XU/XXU$  (Kjessler, 1965).

Столь же часто хромосомные аномалии являются причинами первичной аменореи у женщин. При первичной аменорее из 101 больной старше 18 лет было 18 лиц  $XU$ , 12 лиц —  $XO$ , 3 больных —  $XO/XX$ , прочие —  $XO/XU$ ,  $XO/XXф$ ,  $XO/XX/XXX$ ,  $XO/XXX$ ,  $XO/Xф$ ,  $XX/XXX$ , и, кроме того, у 10 больных были рудиментарные гонады при кариотипе  $XX$  (Philip и др., 1965). По данным Björro (1965), из 85 больных первичной аменореей было 3 больных тестикулярной феминизацией кариотипа  $XU$ , 13 больных дисгенезией гонад с кариотипом  $XO$ ,  $XO/XX$ ,  $XO/Xф$ ,  $XO/XXX$ ,  $Xф$  и 7 больных с рудиментарными гонадами и кариотипом  $XX$ .

#### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Можно считать установленным, что в предпубертатный период гонадотропины в гипофизе образуются, но либо не выделяются им, либо их эффект подавляется какими-то антагонистами гонадотропинов. Период полового созревания начинается с гипоталамических центров и связан с резким взлетом гонадотропной функции. Пубертатный период сопровождается значительным повышением выделения мочой гонадотропинов. Инди-

Сопут.  
с  
Клини.  
пробл.



видуальные варианты при этом очень велики, и выделение гонадотропинов в норме колеблется в широких пределах. Возникающее под влиянием гонадотропинов созревание гормонально активных элементов гонад приводит к значительному повышению выработки ими гормонов, а эти гормоны тормозят гонадотропную функцию гипофиза. В результате этого выделение гонадотропинов находится на определенном физиологическом уровне. В то время как у мужчин выделение гонадотропинов почти постоянное, — у женщин оно циклическое.

Взаимоотношение между половыми и гонадотропными гормонами имеет реципрокный характер; между образованием тех и других существует обратная связь. При этом, однако, не просто разрешается вопрос о том, что именно тормозит гонадотропную функцию. Такая роль, несомненно, принадлежит эстрогенам. Поскольку у женщины они вырабатываются в течение всего периода менструального цикла, падение их всегда приводит к повышению выделения гонадотропинов. У мужчин эстрогены вырабатываются яичками, и выделение эстрогенов является лучшим показателем функции яичек, чем выделение суммарных 17-кетостероидов. В настоящее время трудно утверждать, что физиологические количества андрогенов, выделяемые мужчинами, могут тормозить гонадотропную функцию гипофиза. Против этого говорят, в частности, наблюдения над многими больными врожденной гиперплазией коры надпочечников (см. ниже), у которых при выраженной вирилизации и высоком выделении мочой 17-кетостероидов одновременно отмечалось довольно значительное выделение мочой гонадотропинов.

В ряде случаев при нарушениях половой дифференцировки высокое выделение гонадотропинов отмечается в условиях чрезвычайно выраженной андрогении. Так, нами наблюдались больные смешанной дисгенезией гонад с андрогенопродуцирующей опухолью дисгенетического яичка, у которых имелась чрезвычайно выраженная андрогения, но выделение гонадотропинов было высоким. То же отмечалось и у некоторых больных мужским псевдогермафродитизмом, у которых также имелась выраженная вирилизация за счет андрогенов яичек и у которых, тем не менее, выделение мочой гонадотропинов было высоким. Наконец, опухоли яичек типа гоноцитомы III не тормозят выделения гонадотропинов (Teter и др., 1964a; Pinkerton, 1965). Все указанные наблюдения говорят о том, что даже значительная андрогенная функция дисгенетических яичек не ведет к подавлению выделения гонадотропинов. Следовательно, фактор, подавляющий это выделение у мужчин, при дисгенезии яичек страдает. Поскольку при указанных выше состояниях лейдиговские клетки даже несколько гиперплазированы, можно прийти к выводу, что либо причина нарушения лежит вне их, либо имеется нарушение их гормональной функции. Johnsen (1964) пришел



к выводу, что фактор, тормозящий гонадотропную функцию у мужчин, находится в семенных канальцах и является производным сперматогенного ряда, выделяющимся, видимо, в процессе созревания сперматозоидов. Эта теория находит себе косвенное подтверждение в клинических наблюдениях, которые показывают повышение гонадотропной функции гипофиза во всех случаях нарушенного сперматогенеза, даже когда функция лейдиговских клеток нормальна. Возможно, важнейшая роль в подавлении гонадотропинов принадлежит вырабатываемым яичками эстрогенам — сульфатам (Segal, 1964).

Приведенные выше факты показывают, что при большинстве нарушений гонад, связанных с их дисгенезией, следует ожидать повышения образования гонадотропных гормонов. Остается, правда, необъясненным еще один факт — почему при некоторых синдромах выделение гонадотропинов является высоким, несмотря на высокое выделение эстрогенов?

При рассмотрении гормональных факторов патогенеза следует принять во внимание еще несколько обстоятельств. Прежде всего, методы, обычно применяемые для определения в моче гонадотропинов (например, каolino-ацетоновый), выделяют общие гонадотропины, а разделение их на фолликулостимулирующий и лютеинизирующий до настоящего времени проводится обычно по их различному биологическому эффекту.

О выделении андрогенов судят нередко по суммарным 17-кетостероидам, однако следует учесть, что эти стероиды являются метаболитами гормонов не только гонад, но и коры надпочечников. Последняя выделяет в значительном количестве дегидроэпиандростерон, не обладающий биологически андрогенными свойствами; относительно активными являются андростерон и этиохоланолон, но подлинным активным андрогеном является тестостерон, методы определения которого из-за их сложности еще недостаточно широко используются. В связи с этим определение суммарного выделения мочой 17-кетостероидов не дает должного представления о степени андрогении. Поэтому при врожденной гиперплазии коры надпочечников выделение суммарных 17-кетостероидов мочой может в 10 раз и больше превышать выделение их при андрогенопродуцирующих опухолях гонад, хотя степень вирилизации при заболевании надпочечников такая же или меньшая.

Наконец, следует указать на тот факт, что существует значительная индивидуальная вариабельность чувствительности к эндогенным и экзогенным половым гормонам. Прежде всего различная чувствительность может быть обусловлена генетическими причинами. Так, известно, что у многих больных дисгенезией семенных канальцев не удается вызвать сколько-нибудь значительного роста волос на лице даже такими высокими дозами андрогенов, которые при их применении у женщин дают



выраженную вирилизацию. Другим примером может служить тестикулярная феминизация, при которой даже очень высокие дозы андрогенов в ряде случаев не давали вирилизации. Вполне можно допустить, что при указанных состояниях страдает чувствительность к гормонам не только кожи и ее придатков, но и клеток гипоталамических центров, которые регулируют гонадотропную функцию.

Велики также индивидуальные различия в чувствительности к гормонам. Это хорошо заметно у больных дисгенезией гонад, которые даже при одинаковом кариотипе требуют весьма различных доз и различной длительности применения эстрогенов для вызывания у них первого маточного кровоотделения. Значительные индивидуальные различия в чувствительности к андрогенам в их влиянии на оволосение и потенцию имеются также у больных дисгенезией семенных канальцев.

Наконец, надо учесть, что у одного и того же больного имеются весьма существенные различия в реакции на гормоны разных тканей. Это относится прежде всего к больным женщинам с врожденной вирилизирующей гиперплазией коры надпочечников. У одних больных при наличии урогенитального синуса и резкой гипертрофии клитора имелся умеренный гипертрихоз и даже наблюдалось некоторое развитие молочных желез, а у других при почти нормальных половых органах лишь с умеренной гипертрофией клитора гипертрихоз был чрезвычайно выраженным.

### ОПУХОЛИ ДИСГЕНЕТИЧНЫХ ГОНАД

Опухоли рудиментарных гонад встречаются весьма часто. Их клиническое значение чрезвычайно велико, так как в большинстве случаев они являются гормонально активными и существенно изменяют картину заболевания. Например, у девочки с рудиментарными гонадами, в одной из которых имеются недоразвитые тестикулярные элементы, может возникнуть опухоль из этих элементов, что приводит к выделению большого количества андрогенов, обезображивающих больную. В таком случае именно маскулинизация является основной жалобой больных, но патогенетически эта маскулинизация связана не с первичной патологией гонад, а с их опухолевым перерождением.

Патогенез формирования опухолей гонад становится понятным, если напомнить некоторые вопросы гормональной регуляции.

Гонады подавляющего большинства больных с дисгенезией гонад не вырабатывают достаточного количества гормонов для подавления гонадотропной функции гипофиза. Поэтому в период начала полового созревания не сдерживаемая гормонами гонадотропная функция весьма повышается. В эксперименте



удается вызвать опухоли гонад длительной гонадотропной стимуляцией одновременно с повреждением гонады (В. М. Бреслер, 1964). При различных дисгенезиях гонад имеются именно такие же условия. Поэтому опухоли гонад при врожденных аномалиях полового развития являются нередкими. Это существенно важное положение позволяет, во-первых, правильно понимать патогенез опухолей гонад и своевременно их диагностировать и, во-вторых, учитывая их патогенез, с помощью гормональных препаратов принимать профилактические меры против чрезмерной гонадотропной стимуляции и тем самым предотвращать развитие опухолей.

Повреждающим фактором для яичка является повышенная температура брюшной полости (Ewing, Vandemark, 1963). Показано, что даже у здоровых мужчин временное согревание мошонки приводит к резким нарушениям сперматогенеза (Rock, Robinson, 1965). Таким повреждающим действием повышенной температуры можно объяснить то, что крипторхичные яички значительно чаще поражаются опухолью, чем расположенные в мошонке. Так, по данным Gilbert, Hamilton (1940), 11% тестикулярных опухолей возникает в яичках, расположенных в брюшной полости, что в 48 раз чаще, чем следовало бы ожидать на основании частоты крипторхизма. Более того, эти же авторы показали, что при двустороннем крипторхизме и опухоли одного яичка 25% больных впоследствии заболевали опухолью второго, что в 32 раза чаще ожидаемого. По данным Dixon, Moore (1952), в яичках, расположенных в брюшной полости, опухоль развивается в 11 раз чаще, чем в расположенных в мошонке, и в 4 раза чаще, чем в расположенных в паховом канале. По данным Tibbs (1961), из 91 злокачественной опухоли яичек 5 возникло в абдоминальных яичках, 2 — в лежащих в паховых каналах, а Wallace (1965) из 192 опухолей яичек нашел 21 опухоль в крипторхичных яичках. Все указанные выше случаи относились к семиномам или тератомам, т. е. потенциально злокачественным опухолям герминативных клеток. Опухоли дисгенетических яичек возникают не из сохранившихся эмбриональных зачатков, а из сперматогенных элементов. Доказательством этого является возможность с большой частотой получать семиномы в эксперименте при местном повреждении яичек, а также то, что в половине случаев семином в их ядрах обнаруживается половой хроматин, что можно объяснить происхождением опухолей из клеток, вступивших в мейоз (В. М. Бреслер, 1964). Правда, при этом остается неясным, почему в таких опухолях вообще имеется половой хроматин, в норме отсутствующий в ряду зародышевых клеток.

Имеется сообщение также о значительной частоте опухолей сертолиевых клеток в эктопических яичках псевдогермафродитов (Innes, 1942).



Опухоли лейдиговских клеток или стромы яичка удается получить у некоторых собак и крыс при искусственном крипторхизме (К. П. Ганина, 1965).

Следует вполне согласиться с Sohval (1956) в том, что дефект развития гонады предрасполагает к возникновению в ней опухоли и что опухоль яичка, особенно при крипторхизме, имеет прямое отношение к пороку развития этого органа. Есть, впрочем, и мнение о том, что дисгенезия яичка не является прямой причиной развития в нем опухоли, так как при дисгенезии семенных канальцев опухоль бывает весьма редко. Соответственно опухоли крипторхичных гонад имеют одной из основных причин не их дисгенезию, а их ненормальное положение при повышенной температуре брюшной полости (Ashley, Mostofi, 1959).

Терминология герминативных опухолей довольно запутанная. Опухоль, состоящая из гоноцитов, часто называется герминомой. Некоторые герминоподобные опухоли содержат сертолиевы или гранулезные клетки, либо мезенхимального происхождения лейдиговские или тека-лютеиновые клетки. Иногда опухоли включают все три элемента — гоноциты, поддерживающие клетки и мезенхимные элементы, и к ним тогда нередко применяют термин гонадобластома. Герминома яичника нередко называется дисгерминомой его, а герминома яичка — семиномой. В настоящее время нередко применяется широкая классификация, предложенная Teter (1960): типичная герминома названа «гоноцитомой I»; она гормонально неактивна. Если, кроме гоноцитов, в этой опухоли (гоноцитоме, или дисгерминоме яичника, или семиноме яичка) имеются также поддерживающие — сертолиевы или гранулезные — клетки, опухоль называется «гоноцитомой II». Такая опухоль может быть эстрогенопродуцирующей. Если же, кроме гоноцитов и поддерживающих клеток, в опухоли имеются и мезенхимные, — она называется «гоноцитомой III» (гонадобластома по Скулли), и такая опухоль всегда маскулинизирующая. Хотя в ряде случаев гистологическая картина такова, что не позволяет с точностью говорить о яичниковом или яичковом происхождении ее (иногда такие опухоли называют эмбриональными), «гоноцитомой III» развивается у лиц с женским фенотипом, но с наличием кариотипа XY в различных соматических клетках. Если предположить такой же кариотип в гонаде, то опухоль следует считать исходящей всегда из яичка (Philip, Teter, 1964). Наконец, выделяют еще «гоноцитому IV», в которой, наряду с герминомой, содержатся интерстициальные клетки, и такая опухоль может также быть вирилизирующей. Следует отметить, что в разных своих частях опухоль может иметь неодинаковое строение.

Поразительно часто опухоли возникают при нарушениях половой дифференцировки. Так, Gilbert (1942) из 5516 опухолей яичек, описанных в литературе, нашел, что почти в 1% случаев



они возникают при мужском псевдогермафродитизме, в том числе было 37 семином, 14 тератом и 9 недостаточно полно описанных опухолей. Morris, Mahesh (1963), по данным изучения яичек у 181 больной тестикулярной феминизацией, нашли опухоли у 22% лиц старше 30 лет, — чаще всего возникали семиномы или дисгерминомы, реже — тератомы, саркомы, арренобластомы и альвеолярные карциномы. Семиномы и тератомы имеют очень большое значение ввиду их злокачественности, трудности диагностики по сравнению с опухолями в нормально расположенных яичках, а также опасностью быстрого метастазирования и распространения на окружающие ткани.

В свете приведенных данных понятна значительная частота опухолей гонад и при других формах гермафродитизма, что в определенной мере объясняется абдоминальной локализацией и влиянием повышенной температуры.

О частоте опухолей гонад при нарушениях половой дифференцировки могут говорить следующие данные. Из 48 дисгермином Meyer (1931) 27 нашел у лиц с истинным или ложным гермафродитизмом. Melikow, Uson (1959) нашли в литературе описание 140 случаев опухолей гонад у интерсексов. Из 13 больных дисгенезией гонад Teter, Tarlowski (1960) нашли у 4 подозревавшуюся опухоль гонады. При дисгенезии гонад наиболее частой опухолью является дисгерминома (Cornwell, Herkmann, 1958; Teter, Tarlowski, 1960; Dominguez, Greenblatt, 1962). Опухоль, описанная Philipp (1960) у хроматинположительной больной 19 лет с наличием матки, труб, влагалища и с вирилизацией в пубертатный период, также, видимо, была дисгерминомой, а не овотестис (Miller, 1964). Опухоли обнаруживались и у других больных: у хроматинотрицательной больной 27 лет с первичной аменореей и вирилизацией (Carpentier и др., 1956); у такой же больной 23 лет опухоли гонад были двусторонними (Baron и др., 1962).

Нередко опухоли возникают в крипторхичных яичках у больных мужским псевдогермафродитизмом (Lewis и др., 1963; Melikow, Uson, 1964). Менее часты опухоли гонад при истинном гермафродитизме — они отмечены в 5 случаях из 146 (Overzier, 1961).

Очень часто опухоли возникают у хроматинотрицательных больных дисгенезией гонад даже в возрасте 7—11 лет, а особенно у лиц в постпубертатном возрасте (Teter и др., 1962; Frasier и др., 1961; Fine и др., 1962; Borghi и др., 1962). Описаны двусторонние дисгерминомы у больной 18 лет с кариотипом XY и совершенно женским строением наружных половых органов (Brøgger, Strand, 1965), у больной 19 лет с гипертрофией клитора (Teter и др., 1964), злокачественная фиброкарцинома яичка при смешанной дисгенезии гонад (Pinkerton, 1965); феминизирующая гранулезоклеточная опухоль описана у боль-

ной дисгенезией  
саны опухоли и  
Нами также на  
гонад с опухолю  
и др., 1966).  
Опасность ра  
лика, что высказ  
томии во всех сл  
любую форму дис

ПРОБЛ

Клинически п  
ные формы патол  
нический диагно  
в отношении аном  
разделение на осн  
зывается невозмо  
различных заболе  
тина. Во-вторых,  
едином патогенезе  
ные особенности,  
Поясним это при  
надпочечников пат  
ном образовании  
нако у одних бо  
к умеренной гипер  
няется урогенитал  
пенильная уретра.  
рождения ребенка  
гениталий в одних  
пол, в других — ж  
чения.

Поясним на ря  
границ патологии п  
ровки. Наиболее ча  
над является моза  
но меньшей мере  
лиями, чем лица к  
больных рудимент  
стромы и даже отд  
паренхиме. Легко п  
обладании клеток  
будет все меньше  
гаться к нормальн



ной дисгенезией гонад при кариотипе XX (Hauser, 1960); описаны опухоли и у больных кариотипа XO/XY (Goodlin, 1962). Нами также наблюдалась больная смешанной дисгенезией гонад с опухолью в дисгенетичном яичке (В. М. Бреслер, и др., 1966).

Опасность развития опухоли в дисгенетичной гонаде так велика, что высказывается даже мнение о необходимости лапаротомии во всех случаях первичной аменореи с подозрением на любую форму дисгенезии гонад (Miller, 1964).

### ПРОБЛЕМА КЛАССИФИКАЦИИ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Клинически понятно стремление — четко разделить отдельные формы патологии, так как такое разделение облегчает клинический диагноз, а также выбор метода лечения. Однако в отношении аномалий половой дифференцировки такое строгое разделение на основании одной лишь клинической картины оказывается невозможным по ряду причин. Прежде всего при различных заболеваниях может быть сходная клиническая картина. Во-вторых, у различных больных при принципиально едином патогенезе заболевания могут быть такие индивидуальные особенности, которые резко сказываются на клинике. Поясним это примером. При врожденной гиперплазии коры надпочечников патогенез заболевания заключается в избыточном образовании андрогенов во внутриутробном периоде. Однако у одних больных женского пола это приводит только к умеренной гипертрофии клитора, у других, кроме того, сохраняется урогенитальный синус, у третьих может даже возникнуть пенильная уретра. Поскольку диагноз пола устанавливается при рождении ребенка, при совершенно одинаковом виде наружных гениталий в одних случаях может быть установлен мужской пол, в других — женский, а это требует совершенно иного лечения.

Поясним на ряде примеров отсутствие четкого определения границ патологии при многих нарушениях половой дифференцировки. Наиболее частым вариантом мозаики при дисгенезии гонад является мозаика типа XO/XX. Такие больные в значительно меньшей мере страдают различными соматическими аномалиями, чем лица кариотипа XO. В отдельных случаях у таких больных рудименты гонад содержат элементы овариальной стромы и даже отдельные участки, напоминающие яичниковую паренхиму. Легко представить себе, что при значительном преобладании клеток кариотипа XX над клетками кариотипа XO будет все меньше аномалий, и фенотип все более будет сдвигаться к нормальному женскому. Кроме того, современные



методы исследования еще настолько сложны, что редко производится определение кариотипа различных тканей — обычно ограничиваются одной какой-либо тканью. А в то же время сама мозаичность может привести к тому, что выраженность соматических аномалий и нарушение гонад могут не идти параллельно. Вероятно, это и имело место в описанном случае рождения ребенка больной с дисгенезией гонад (Bahner и др., 1960). Вполне вероятно, что при резком преобладании клеток кариотипа XX нарушения могут быть минимальными или вообще отсутствовать. Существует большая группа больных, которые по ряду клинических признаков весьма напоминают больных дисгенезией гонад, но у которых современными методами не обнаруживается никаких нарушений кариотипа. Теоретически вполне можно допустить как наличие генных нарушений, не обнаруживаемых при морфологическом исследовании хромосом, так и «фенокопии», при которых нарушения, внешне весьма сходные с генетически обусловленными, на самом деле вызваны вредными внешними воздействиями в критические периоды развития (например, воздействиями ядов, токсинов, вирусов и др.). Все эти факторы приводят к тому, что можно проследить плавный переход между больными дисгенезией гонад и нормальными женщинами, и, кроме того, существует группа больных, у которых современными методами не удается установить, имеется ли у них вариант дисгенезии гонад, обусловленный генетически, или гипергонадотропный гипогонадизм, вызванный повреждением гонад внешними факторами.

Как существует плавный переход от нормальных женщин к больным дисгенезией гонад, точно так же плавный переход существует и в направлении мужчин. При кариотипе XO/XU появляются уже некоторые признаки вирилизации в виде гипертрофии клитора, а в дисгенетичной гонаде обычно удается обнаружить элементы, напоминающие тестикулярные структуры; при этом чем меньше сохранившаяся часть Y-хромосомы, тем ближе клиническая картина к обычной форме дисгенезии гонад (Frassago и др., 1966). При значительном преобладании кариотипа XU над кариотипом XO уже имеется особая форма дисгенезии гонад (смешанная, или атипичная), при которой с одной стороны есть яичко, хотя и дисгенетичное. У таких больных уже имеется выраженная гипертрофия клитора. Наконец, при кариотипе XU, но при генных нарушениях в хромосомах возникает мужской псевдогермафродитизм с двумя яичками и с чрезвычайно переменными клиническими проявлениями, зависящими от того, какие эмбриональные функции яичек нарушены и в какой степени. Самым минимальным нарушением может считаться гипоспадия. В настоящее время очень нелегко провести грань между наиболее легкими формами мужского псевдогермафродитизма и мужским гипогонадизмом.



Крайне трудно четко разграничить между собой отдельные формы заболеваний. Например, до сих пор не решен вопрос о месте смешанной дисгенезии гонад, которую часть исследователей относит к варианту дисгенезии гонад, а другие — к варианту мужского псевдогермафродитизма, в зависимости от того, какие критерии они избирают как основу классификации. Нам представляется, что смешанную дисгенезию гонад следует относить к группе дисгенезий гонад по трем причинам: 1) это состояние является следствием хромосомной аномалии, в то время как при мужском псевдогермафродитизме почти во всех случаях имеется нормальный мужской кариотип XY; 2) у больных смешанной дисгенезией гонад имеются всегда матка, трубы, влагалище, в то время как такое хорошее развитие внутренних женских половых органов и влагалища почти никогда не наблюдается при мужском псевдогермафродитизме; 3) мы считаем, что в группу мужского псевдогермафродитизма следует относить больных, у которых четко определяются два яичка.

Однако даже принятие строгих критериев не всегда позволяет отнести больного в ту или иную группу. Например, у фенотипической женщины с чертами дисгенезии гонад, с наличием матки, труб, влагалища и при кариотипе XO/XY справа имелось дисгенетичное яичко, а слева в рудименте гонады были обнаружены скудные склерозированные каналцы и лейдиговские клетки (Lambert, Netter, 1962). Такой случай можно отнести как к мужскому псевдогермафродитизму, так и к смешанной дисгенезии гонад. Другой пример: больная женского фенотипа с картиной «чистой» дисгенезии гонад, с наличием матки, влагалища и с небольшим увеличением клитора имела кариотип XY. Справа в гонаде был участок как яичниковой стромы, так и яичкового строения с лейдиговскими клетками, а также участок рудиментарных мезонефритических каналцев, также характерных для мужского пола (Boczkowski и др., 1964). Такой случай стоит на грани дисгенезии гонад и истинного гермафродитизма.

Все указанные выше трудности классификации привели к тому, что даже четко описанные в литературе случаи заболеваний разными исследователями могут быть отнесены в различные группы патологии.

До настоящего времени широко распространено деление всех форм заболевания на истинный и ложный гермафродитизм. Такое разделение имеет несколько неудобств. Прежде всего при этом совершенно выпадают из классификации такие хромосомные аномалии, которые не сопровождаются нарушениями строения наружных гениталий. Во-вторых, само выражение «истинный гермафродитизм» является в отношении человека неточным, так как не показана возможность созревания в одном организме гамет обоего пола. Наконец, в-третьих, эта старая классификация основана на том, что «истинным» является пол гонады, и



потому истинным гермафродитизмом называлось состояние, при котором гонады имеют и мужское и женское строение, а в группу ложного гермафродитизма попадали больные, у которых строение наружных гениталий находилось в противоречии со строением гонады. В настоящее время, когда известно много хромосомных аномалий, вообще неправомерен вопрос о том, что есть «истинный» определитель пола, и гонаде в этом отношении принадлежит не большее место, чем, например, кариотипу.

Множество классификаций, которые существуют и продолжают появляться буквально каждый год (Elias, Vago, 1959; Wilkins, 1960a; Ashley, 1962; Burgio, 1963; Hauser, 1963, и др.), основывается либо на патогенетических принципах, либо на клинических, отличается большей или меньшей подробностью. Нам представляется лучшей классификация Wilkins (1960a):

1. Дисгенезии гонад, куда включается не только типичная форма, но также «чистая» и смешанная (или атипичная) дисгенезия гонад. Целостность этой группы оправдывается следующими факторами: хромосомной аномалией как причиной нарушения, отсутствием одной или — обычно — обеих гонад и полным отсутствием выработки гонадами еще в эмбриональный период морфогенетических инкретов.

2. Дисгенезия семенных канальцев. Это заболевание характерно наличием в кариотипе фенотипических мужчин лишних X-хромосом и связанными с этим типичными нарушениями со стороны яичек.

3. Истинный гермафродитизм, или амбисексуальность, для которой характерно наличие в гонадах структур яичка и яичника и нарушение эмбриональной функции тестикулярной ткани еще в эмбриональный период. Все указанные выше три группы можно отнести в широкую группу дисгенезии гонад, но клинически оправдано разделение их на отдельные заболевания.

4. Мужской псевдогермафродитизм, для которого характерно наличие почти во всех случаях мужского генотипа, наличие двух яичек, но различная степень нарушения образования этими яичками в эмбриональный и постнатальный период морфогенетических инкретов и андрогенов.

5. Женский псевдогермафродитизм, характерный нормальным женским генотипом, нормальным строением внутренних женских половых органов и резкой вирилизацией наружных обычно под влиянием избытка андрогенов.

При каждом заболевании могут быть отдельные варианты, имеющие важные особенности клиники и требующие нередко особого лечения. Подробнее этот вопрос изложен в соответствующих главах.

4 гл

Группа дисгенезии  
ризующихся некоторы  
точностью гонад, их  
аномалией, лежащей  
большое число назва  
генезия или агенезия  
аплазия зародышевы  
вой карликовостью,  
востью, инфантилизм  
тонд, наружный асе  
дистрофический агон  
дромы Тернера, Бон  
нера—Олбрайта, Ше  
1962b). Обилие при  
ности терминологии.  
первые описавшему  
трудно, так как отсут  
первые описал еще  
1962b), а у девочек э  
Н.А. Шершевским (1  
— Тернер (1938); Уи  
наблюдения с экспе  
1934) об одной из  
также не вполне уд  
важнейших признак  
звание «синдром Те  
так как этот синдро  
гусной девиации лок  
шее, имеется лишь у  
некоторые авторы го



## 4 ГЛАВА

### ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

Группа дисгенезий гонад включает ряд синдромов, характеризующихся некоторыми общими чертами — первичной недостаточностью гонад, их дисгенезией или агенезией и хромосомной аномалией, лежащей в основе заболевания. Это состояние имеет большое число названий: дисгенезия или агенезия гонад, дисгенезия или агенезия яичников, агонадизм, аплазия яичников, аплазия зародышевых клеток, половой инфантилизм с яичниковой карликовостью, синдром рудиментарных гонад с карликовостью, инфантилизм с крыловидными складками шеи, кастра-тоид, наружный асексуальный гермафродитизм, врожденный дистрофический агонадизм, миодесмогонадная дисплазия, синдромы Тернера, Бонневи—Ульриха, Морганьи—Ульриха—Тернера—Олбрайта, Шерешевского—Тернера и др. (см. Chapelle, 1962b). Обилие приводимых названий говорит о неразработанности терминологии. Вряд ли удачно называть заболевание по впервые описавшему его автору, и в данном случае это особенно трудно, так как отсутствие яичников у фенотипической женщины впервые описал еще Морганьи в 1761 г. (цит. по Chapelle, 1962b), а у девочек заболевание было последовательно описано Н. А. Шерешевским (1925), Ullrich (1930) и наиболее подробно — Terner (1938); Ullrich же (1937, 1949) соотнес клинические наблюдения с экспериментальными данными Bonpervie (1932, 1934) об одной из линий мышей. Название «дисгенезия гонад» также не вполне удачно, так как говорит лишь об одном из важнейших признаков заболевания. Часто используемое название «синдром Тернера» (Turner syndrome) явно неудачно, так как этот синдром, в виде сочетания низкого роста, вальгусной девиации локтевых суставов и крыловидных складок на шее, имеется лишь у небольшого числа больных. В связи с этим некоторые авторы говорят отдельно о синдроме Тернера как



одной из форм дисгенезии гонад, а также выделяют другие формы,— например, «чистую» дисгенезию гонад, при которой, кроме поражения самих гонад, нет других аномалий; а также «смешанную», или атипичную, дисгенезию гонад, при которой с одной стороны в брюшной полости имеется рудиментарное яичко. Нам представляется, что совершенно невозможно провести строгую грань между отдельными формами дисгенезии гонад на основании клинических или цитогенетических данных, и поэтому мы сохраняем название «дисгенезия гонад» как наиболее общее и наиболее важное, показывающее единственный обязательный симптом и, к тому же, подчеркивающее, что в основе заболевания лежит нарушение морфогенеза. Таким образом, мы придерживаемся терминологии Chapelle (1962b), который обозначал этим термином синдром, где ткань гонады отсутствует или едва различима микроскопически, совершенно отсутствуют зародышевые клетки, имеется недоразвитие наружных и внутренних гениталий женского типа; частыми, не обязательными признаками являются: низкий рост, высокое выделение гонадотропинов и соматические аномалии.

Изучение дисгенезии гонад прошло несколько этапов. Клинически заболевание было описано довольно давно, но не имелось объяснений его патогенеза. Н. А. Шерешевский, например (1925), считал заболевание сочетанием уродства из-за недостатка питания с эндокринопатией, вызванной недостаточностью гипофиза. Первичный дефект яичников был предположен Sharpey-Schafer (1941) и подтвержден Albright и др. (1942), когда было установлено низкое выделение мочой эстрогенов и высокое выделение гонадотропинов; эти же авторы показали, что иногда агенезия гонад бывает у лиц нормального и даже высокого роста. Ullrich (1937, 1949) нашел ряд соматических черт синдрома у лиц с нормальными яичниками. Крупным шагом вперед было обнаружение в 1954 г. того, что у этих больных отсутствует половой хроматин (Decourt и др., 1954; Polani и др., 1954; Wilkins и др., 1954). Вначале было предположено, что речь идет о синдроме антенатальной кастрации генетических мужчин, как в экспериментальных работах Йоста, но уже в 1956 г. Polani и др. при анализе цветовой слепоты у этих больных высказали предположение о возможности кариотипа XO. Ключ к расшифровке генетической природы заболевания был дан работами Ford и др. (1959b), Fraccaro и др. (1959), Harn-den, Stewart (1959) и Tjio и др. (1959).

#### ГЕНЕТИКА

В основе дисгенезий гонад лежит хромосомная аномалия. Варианты кариотипа, обнаруженные при типичной и других формах дисгенезии гонад, приведены в табл. 4.



## Половой хроматин и кариотип при дисгенезиях гонад

Половой хроматин	Кариотип	Авторы
—	XO	Ford и др., 1959; Fraccaro и др., 1959; Jacobs, Keay, 1959 Д. К. Верлинская, 1965; Б. Н. Клосовский и др., 1965; Д. К. Верлинская и др., 1966
—	XU	Harnden, Stewart, 1959; Grouchy и др., 1960; Chapelle, 1962; Grouchy, Job, 1965
—	XO/XU	Hirschhorn и др., 1960; Jacobs и др., 1961
—	XO/XX/XU	Schuster, Motulsky, 1962
—	Xφ	Vaharu и др., 1961
—	XO/Xy	Chapelle, 1962b
—	XO/Xy/XXXy	Fraccaro и др., 1962a
—	XUY	Grouchy, 1963a
—	XO/XUY	Jacobs и др., 1961; Cooper и др., 1962
+ или —	XX	Chapelle, 1962b; Aubert, 1962
+	XX/Xy	Overzier, 1964; Bain, Scott, 1965
+ или —	XO/XX	Ford, 1960; Sandberg и др., 1960
+	XO/XU/XXU/XX	Siebner, Schöck, 1964
++	XO/XXX	Jacobs и др., 1961
++	XO/XX/XXX	Hayward, Cameron, 1961; Carr и др., 1962
++	XO/XX/XXX/XXX <sub>I</sub> ?/XXX <sub>I</sub> ?	Sandahl, Swahn, 1964
+ (малый)	XX <sub>дк</sub>	Jacobs и др., 1961
+	XO/XX <sub>дк</sub>	Anders и др., 1960; Lindsten, 1963a
+	XX <sub>дд</sub> (Xx)	Jacobs и др., 1960; Grouchy и др., 1961
+	XO/XX <sub>дд</sub>	Chapelle, 1962b; Jones и др., 1963
+ (большой)	XX <sub>I</sub>	Fraccaro и др., 1960; Engel, Forbes, 1961; Jacobs и др., 1961
+	XO/XX <sub>I</sub>	Blank и др., 1961; Lindsten, 1961
++	XO/XX <sub>I</sub> /??	Chapelle, 1962b; Naujoks и др., 1963
+	XO/XX <sub>I</sub> /XX <sub>I</sub> X <sub>I</sub>	Lindsten, 1963a
+	XO/XX <sub>к</sub>	Pfeiffer и др., 1965
+	XO/XX/XX <sub>к</sub>	Lüers и др., 1963
+	XO/XX <sub>к</sub> /XX <sub>к</sub> X <sub>к</sub>	Lindsten, 1963a
+	XO/XX/XX <sub>дк</sub>	Aspillaga и др., 1964



В приведенной таблице знак  $\phi$  означает фрагмент хромосомы, точное происхождение которого неясно; знак  $y$  — фрагмент, видимо, относящийся к Y-хромосоме;  $X_{dk}$  — делеция короткого плеча X-хромосомы;  $X_{дд}$  — делеция длинного плеча X-хромосомы;  $x$  — укороченная (частично делетированная) X-хромосома;  $X_k$  — кольцевая хромосома;  $X_I$  — изохромосома; знак (?) означает сомнение в клеточной линии, а знак (??) — то, что, кроме выявленных, была, по всей вероятности, еще одна клеточная линия, которая, судя по двойному половому хроматину, содержала в ядрах не менее трех X-хромосом.

Происхождение отдельных хромосомных аномалий может быть различным. Кариотип  $XO$  может возникнуть при нерасхождении половых хромосом в мейозе. Кроме того, одна из половых хромосом (чаще мелкая Y-хромосома) может выпасть в анафазе деления; потеря хромосомы может произойти в процессе оплодотворения. Делеция части хромосомы также происходит в процессе деления ядра; кольцевая хромосома своим происхождением обязана двойной делеции концевых отделов хромосомы. Образование изохромосомы зависит от неправильного (поперечного, а не продольного) деления центромера. Наконец, хромосомная мозаика имеет своим происхождением патологию деления зиготы, при которой происходит либо нерасхождение половых хромосом, либо потеря одной из них в какой-либо линии дочерних клеток; или же мозаика  $XX/XY$  может возникнуть при двойном оплодотворении (Bain, Scott, 1965).

Можно себе представить, что хромосомная мозаика возникает не только при нарушении деления зиготы, но и просто из ненормальных зигот. Так, по Polani (1961), можно себе представить, что  $XO$ -зигота дает начало двум дочерним клеткам такого же кариотипа. Затем одна из них делится правильно и дает начало клону клеток  $XO$ , в другой же клетке при ее делении происходит нерасхождение половых хромосом; поэтому возникают клетки  $O$  и  $XX$ , из которых клетка  $O$  погибает, так как лишена X-хромосомы, а клетка  $XX$  размножается. В итоге из зиготы  $XO$  возникает мозаика  $XO/XX$ . Другой вариант — из нормальной  $XX$ -зиготы при потере одной X-хромосомы в анафазе первого деления может возникнуть такая же мозаика  $XO/XX$ . Легко понять, что при нерасхождении X-хромосом при первом делении зиготы возникает хромосомная мозаика  $XO/XXX$ .

Довольно трудно сказать: возникает ли нарушение в случае нерасхождения хромосом в гамете отца или матери? Для суждения об этом необходимо знать маркеры X-хромосомы, т. е. гены, локализованные в ней, действие которых легко установить. Таких генов немного. При цветовой слепоте у больных кариотипа  $XO$  и цветовой слепоте у дедушки по материнской линии ясно, что единственная X-хромосома у  $XO$  происходит от матери, а нерасхождение имело место у отца. Если же цветовой



слепотой страдает отец, то X-хромосома происходит от него, а нерасхождение имело место в оогенезе. Поскольку у матери две X-хромосомы, а у отца — одна, то материнская X-хромосома у особей XO должна быть вдвое чаще, чем отцовская. Точная частота этого явления неизвестна; но создается впечатление, что значительно чаще единственная X-хромосома бывает материнской. Так, по данным цветовой слепоты, в 6 случаях из 7 хромосома была материнской, в одном случае — отцовской (Polani, 1961; Mc Kusick, 1962a; Lindsten, 1963a). Единственная наша больная с цветовой слепотой также имела мать-носителя гена цветовой слепоты и, таким образом, также имела материнскую X-хромосому. По гену недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в одном случае также было доказано материнское происхождение X-хромосомы (Gartler, 1962). Обширные данные по связанной с X-хромосомой группе крови Xg показали, что в 20 случаях единственная X-хромосома была материнской и лишь в одном — отцовской (Lindsten и др., 1963).

Еще меньше известно о происхождении изохромосомы X. Лишь в одном случае удалось доказать отцовское происхождение изохромосомы X (Lindsten и др., 1963). У больной XO/XX<sub>1</sub> была цветная слепота; отец имел нормальное зрение, а мать была носителем гена цветовой слепоты. Таким образом, в генотипе проявился ген матери; следовательно, неактивной была отцовская хромосома. О том же могли говорить и исследования группы крови Xg, так как больная была Xg (a—), а оба родителя были Xg (a+). Следует предположить, что мать была гетерозиготна по гену группы крови Xg и передала дочери аллель Xg (a—).

Естественно встает вопрос: каково соотношение между генотипом и фенотипом, между хромосомным набором ядра и клинической картиной? Прежде всего отметим некоторые особенности клинической картины при более редких, чем XO или XO/XX<sub>L</sub>, вариантах кариотипа. Почти все прочие варианты — это случаи хромосомной мозаики. Впервые хромосомная мозаика была заподозрена на основании низкой частоты полового хроматина в клетках кожи (Danon, Sachs, 1957), а позднее доказана кариологически (Ford, 1960). Хромосомная мозаика приводит к большой вариабельности клинической картины. Примером может служить мозаика XO/XU, которая является наиболее частой при смешанной дисгенезии гонад с неопределенного вида наружными гениталиями, но бывает и у больных с почти нормальными мужскими или женскими гениталиями. В свете частоты хромосомной мозаики приобретает новую важность и в то же время теряет несколько свое значение определение полового хроматина. Более важным оно становится тогда, когда имеется расхождение между результатами исследования



полового хроматина и исследованием кариотипа в той же или иной ткани; такое расхождение может быть первым ключом к распознаванию патологии. С другой стороны, главным недостатком является то, что по определению полового хроматина нельзя судить о том, имеется ли в кариотипе Y-хромосома; поэтому невозможно различить кариотипы  $XO$ ,  $XO/XY$  и  $XY$ . Кроме того, учитывая географическую мозаику, т. е. различный хромосомный состав различных тканей, определение полового хроматина или кариотипа в одной ткани может еще не раскрыть имеющейся мозаики. Поэтому наряду с определением кариотипа во всех случаях следует определять и половой хроматин.

В то время как при кариотипе  $XO$  (по данным исследования кожи) лишь в одном случае описано рождение ребенка у больной дисгенезией гонад ростом 136 см (Bahner и др., 1960), при хромосомной мозаике это отмечается значительно чаще (Bergemann, 1962; Briggs и др., 1963). Нормальные менструации у девочки 13 лет с кариотипом  $XO/XX$  отметили Becker и др. (1963). Следует отметить, что в уникальном наблюдении больной кариотипа  $XO$ , родившей ребенка, никак нельзя исключить нераспознанную мозаику.

При чистой дисгенезии гонад наиболее частым вариантом хромосомной аномалии является кариотип  $XO$ , но у многих больных имеются кариотип  $XX$  (Elliott и др., 1959; Jacobs и др., 1960), мозаика  $XO/XX$  (Jones и др., 1963),  $XO/XX_{dd}$  (Jones и др., 1963), а также  $XY$  (Klotz и др., 1965),  $XO/XY$  (Judge и др., 1962),  $XX_{dd}$  (Jacobs и др., 1961) и  $XO/XY/XY$  (Jones и др., 1963). Следует отметить, что без лапаротомии диагноз чистой дисгенезии гонад является недоказательным. При чистой дисгенезии гонад больные могут иметь или не иметь полового хроматина. Из 11 хроматинотрицательных лиц с чистой дисгенезией гонад у 7 отмечен кариотип  $XY$ , у 1 был кариотип  $XX$  (очевидно, была нераспознанная мозаика), у 1 —  $XY/XX$ , у 1 —  $XY/XO$  и у 1 —  $XO/XY/XY$ . Из 4 хроматинположительных больных было 2 с кариотипом  $XO/XX$ , 1 —  $XX$  и 1 —  $XO/XX_{делеция}$  (Brøgger, Strand, 1965).

Вероятно, при кариотипе  $XY$  чистая дисгенезия гонад может рассматриваться как фенокопия, как следствие ранней пренатальной кастрации мужского плода, ввиду чего гениталии развиваются по женскому типу, а соматические нарушения отсутствуют.

Не менее разнообразен и кариотип при смешанной дисгенезии гонад. Чаще всего он бывает мозаичным —  $XO/XY$  (Schuster, Motulsky, 1962; Wellemse и др., 1962; Bergada и др., 1962a; Turner и др., 1963; Greenblatt и др., 1964; Milcou и др., 1965), но также описаны кариотип  $XO$  (Bloise и др., 1960),  $XY$  (Bergada и др., 1962a),  $XO/XY$  или  $XY$  (Conen и др., 1961; Vaharu



и др., 1961),  $XX/XY$  (Bain, Scott, 1965),  $XO/XYY$  (Ross, Tjio, 1965). У больного с одним яичком, рудиментарной маткой и одной трубой был кариотип при исследовании костного мозга  $XO/XY/XXY/XX$  (Siebner, Schöck, 1964).

Как видно, чистая и смешанная дисгенезия гонад, т. е. формы, наиболее отличающиеся от классического синдрома, не характерны каким-либо определенным кариотипом. Теперь следует рассмотреть кариотип, встречающийся при других вариантах клинической картины.

Очень часто бывает мозаика  $XO/XX$  (Chapelle, 1962b; Jones и др., 1963; Lindsten, 1963a). Обычно у таких больных меньше соматических аномалий; чаще встречаются случаи, когда больные, хотя и нерегулярно, менструируют, хотя во всех изученных случаях гонады и были рудиментарными. Впрочем, нельзя исключить и того, что больные обращались к врачам лишь при наличии нарушений, а некоторые больные такого кариотипа могут быть клинически здоровы. Описаны больные с рудиментарными гонадами и кариотипом  $XX$  (Hall, 1962; Jacobs и др., 1961) и, с другой стороны, с классическим синдромом Тернера, но с наличием немногих фолликулов (Chapelle, 1962). Вполне вероятно, что у этих больных имелась нераспознанная хромосомная мозаика. Мозаика  $XO/XXX$  описана у нескольких больных; при этом в одном случае имелись рудиментарные гонады (Jacobs и др., 1961), а в другом аплазия влагалища и, вероятно, матки. При кариотипе  $XO/XX/XXX$  (Hayward, Cameron, 1961; Cagg и др., 1962); Morishima и др., 1962) у больных имелся типичный синдром дисгенезии гонад, но одна больная такого кариотипа (Briggs и др., 1963) была здоровой, имела детей и внуков. Кариотип  $XX/XXX$  описан при синдроме Штейна — Левенталя (Grouchy и др., 1961; Netter и др., 1961).

Кариотип  $XO/XYY$  описан у двух больных (Jacobs и др., 1961; Соорег и др., 1962), в одном случае имелся типичный синдром Тернера, а в другом были соединительнотканые рудименты гонад, но отсутствовала матка, трубы были рудиментарными, имелся высокий рост, но характерное вдавление грудины. У одной больной типичным синдромом дисгенезии гонад был найден кариотип  $XYY$ , но, вероятно, существовала и линия клеток  $XO$  (Grouchy, 1963a). При кариотипе  $XX_{dd}$  ( $Xx$ ) у больных (Jacobs и др., 1960) имелась чистая дисгенезия гонад, а у одной больной, 27 лет, нормального роста, был и половой инфантилизм, первичная аменорея, но в яичниках имелись примордиальные фолликулы (Grouchy и др., 1961). Понятно, что встает вопрос: как можно доказать, что маленький фрагмент был частью именно  $X$ -хромосомы? Об этом говорит наличие в небольшом числе клеток маленьких телец полового хроматина и отсутствие тестикулярной ткани, характерной для наличия  $Y$ -хромосомы. При кариотипе  $XO/XX_{dd}$  описана хроматинотрица-



тельная больная с дисгенезией гонад (Chapelle, 1962), а при кариотипе  $XX/XX_{дд}$  ( $XX/Xx$ ) у женщины 22 лет был половой хроматин, имелась олигоменорея; яичники были поликистозными, и клиновидная резекция их привела к появлению регулярных менструаций (Grouchy и др., 1961).

Вероятная делеция короткого плеча X-хромосомы (кариотип  $XX_{дк}$ ) описана при типичной картине синдрома (Jacobs и др., 1961). Такая же картина была при кариотипе  $XO/XX_{дк}$  (Almqvist и др., 1963; Lindsten, 1963a).

Кольцевая X-хромосома была найдена впервые (Lindsten, 1962) у женщины, менструировавшей регулярно с 12 до 19 лет, после чего развилась олигоменорея; в 22 года в яичниках были найдены большие фолликулы, но общее количество примордиальных фолликулов было уменьшено. В яичниках был обнаружен только кариотип  $XO$ , в лимфатических узлах, коже и костном мозгу — кариотип  $XO/XX_k$ , а в лейкоцитах —  $XO/XX_k/XX_kX_k$  (Lindsten, 1963a); интересно, что в буккальных мазках полового хроматина не было. При кариотипе  $XO/XX/XX_k$  у хроматинположительной больной (Lüers и др., 1963) и  $XO/XX_k$  (Hustings; цит. Miller, 1964) была типичная картина синдрома Тернера.

Самая частая аномалия структуры X-хромосомы — это изо-хромосома длинного ее плеча. Это проявляется тем, что в кариотипе появляется лишняя хромосома, по размерам соответствующая № 3 с центрально расположенной центромерой, а в группе 6—12+X не хватает одной хромосомы и, кроме того, тельце полового хроматина больше нормального по размеру (Edwards, 1961; Engel, Forbes, 1961; «барабанные палочки» в лейкоцитах при этом также большой величины (N. Maclean, 1962). Исследованиями с меченым тимидином показано, что эта хромосома позднее других удваивает свою ДНК (Giannelli, 1963; Miller и др., 1963a; Muldal и др., 1963; Taft, Brooks, 1963). Детальное сравнение репликации двух плеч этой хромосомы также говорит в пользу того, что она является изохромосомой, а не представляет собой результат транслокации на X-хромосому части другой хромосомы (Muldal и др., 1963). Впервые изохромосома длинного плеча описана Frassago и др. 1960); клинически у больных был типичный синдром дисгенезии гонад. Последующие публикации подтвердили это.

При мозаике  $XO/XX_1$  имелись рудиментарные гонады и прочие признаки типичного синдрома дисгенезии гонад (Blank и др., 1961; Lindsten, 1961; Chapelle, 1962b; Grumbach и др., 1963; Williams, 1964). Интересно отметить, что если изохромосома образуется при неправильном делении центромеры при митозе, то одна из дочерних клеток получает изохромосому длинного плеча, а другая — изохромосому короткого плеча, но таких случаев не описано. Видимо, функционирует центромера только одной из дочерних хромосом, а вторая хромосома, ли-



шенная центромеры, выпадает; следовательно, возникает кариотип  $XO/XX_I$ . Другим возможным объяснением может быть то, что в мейозе возникает изохромосома, а при митозе зиготы из-за потери ею одной из дочерних клеток возникает клон  $XO$ . Впрочем, возможно и возникновение дицентрической  $X$ -изохромосомы (Oskey и др., 1966).

При картине типичного синдрома описан кариотип  $XO/XX_I/XX_I X_I$  (Lindsten, 1963a). Имелись сообщения о кариотипе  $XO/XX_I$  у таких же больных, но в части клеток у них был двойной хроматин; следовательно, следует предполагать мозаику  $XO/XX_I/XX_I$  (Chapelle, 1962b; Miller и др., 1963).

Мелкие хромосомы, или фрагменты, по величине еще меньше, чем хромосомы 21—22-й пары. Поскольку они связаны с половыми аномалиями, представляется несомненным их происхождение из половых хромосом. Обычно при 45 хромосомах плюс фрагмент бывает картина синдрома Тернера, что говорит о фрагменте как части  $X$ -хромосомы или, чаще, части  $Y$ -хромосомы (с неполной потерей сегмента, определяющего мужское развитие гонады). О наличии таких фрагментов сообщалось у девочки 4 лет с чертами синдрома Тернера и с гипертрофией клитора (Vahagu и др., 1961), у женщины со смешанной дисгенезией гонад (первичная аменорея, избыточное оволосение, низкий голос, низкий рост, гипертрофия клитора, наличие слева в брюшной полости рудимента гонады, а справа дисгенетичного яичка), у которой в коже 80% клеток имели кариотип  $X\phi$ , а 20% —  $XO$ . Видимо, фрагмент являлся частью  $Y$ -хромосомы (Conen, 1961). Кариотип  $XO/Xy/XXy$  описан Фрассаго и др. (1962) у женщины 61 года с чертами синдрома Тернера, сахарным диабетом и с гипертрофией клитора, которая была хроматинотрицательной, но в культуре лейкоцитов и кожи имелись все три клона клеток.

Принципиально очень важно отметить, что в большинстве случаев наличие фрагмента имело место у таких больных, у которых была гипертрофия клитора. Следовательно, есть основания полагать, что этот фрагмент был частью  $Y$ -хромосомы, и, вероятно, при серийных срезах рудиментов гонад можно было бы обнаружить тестикулярные элементы (Ferguson-Smith, 1965). Следовательно, к дисгенезии гонад может привести не только моносомия по половым хромосомам или аномалия  $X$ -хромосомы, но также потеря части  $Y$ -хромосомы.

Рассмотрение всех приведенных данных показывает, что при одной и той же клинической картине может быть самый разнообразный кариотип. С другой стороны, при одном и том же кариотипе может быть весьма различная клиническая картина, так как она определяется целым рядом факторов, зависящих не от грубых, а от более тонких генных нарушений хромосом. Прекрасным примером в этом отношении может



служить кариотип  $XO/XY$ . Впервые этот кариотип был описан (Hirschhorn и др., 1960) у больной с увеличением клитора, маткой, трубами; в обеих рудиментарных гонадах были семенные канальцы и немного похожих на фолликулы структур в овариальной строме. Таким образом, данная больная как бы находилась на грани истинного гермафродитизма и смешанной дисгенезии гонад. Очень часто такие больные находятся на грани между смешанной дисгенезией гонад и мужским псевдогермафродитизмом. Большинство больных с кариотипом  $XO/XY$  принадлежит к трем типам: 1) дисгенезия гонад. Описаны больные с типичной картиной (Jacobs и др., 1961) и больные чистой дисгенезией гонад (Judge и др., 1962; Jones и др., 1963); 2) смешанная, или асимметричная, дисгенезия гонад обычно с женскими, но нередко с маскулинизированными наружными половыми органами (Blank и др., 1961; Bergada и др., 1962a; Turner и др., 1963). Важно помнить, что смешанная дисгенезия гонад бывает не только при этом, но и при ином кариотипе, хотя при кариотипе  $XO$  или  $XU$  нельзя достоверно исключить нераспознаваемую мозаику. Наружные же гениталии бывают женскими (Miller, 1962), интерсексуальными (Conen, Erkman, 1963) или мужскими (Morishima; цит. по Miller, 1964); 3) мужской псевдогермафродитизм, характерный наличием двух яичек. Как видно, и при одном определенном кариотипе бывает весьма различная клиническая картина.

Частота различных вариантов кариотипа при дисгенезии гонад точно не известна, так как при выборе больных для кариологического исследования пользуются разными критериями — одни исследуют всех больных первичной аменореей, другие основываются на наличии одной или нескольких соматических аномалий и т. д. Ясно, что в последнем случае следует ожидать относительно большего числа больных кариотипа  $XO$ .

При «чистой» дисгенезии гонад обычно обнаруживается кариотип  $XO$ , при смешанной дисгенезии гонад чаще всего бывает кариотип  $XO/XY$ , в том числе у обеих обследованных нами больных (В. М. Бреслер, 1966). В целом, по сводным данным Ferguson-Smith (1965), из 276 больных дисгенезией гонад было: 117- $XO$ ; 38- $XO/XX$ ; 8- $XO/XX/XXX$  или  $XO/XXX$ ; 23- $XO/XX_I$ ; 12- $XX_I$ ; 5- $XO/XX_{дк}$ ; 5- $XX_{дд}$ ; 4- $XO/XX_{дд}$ ; 2- $XX$ -изохромосома короткого плеча; 2- $Xф$ ; 7- $XO/Xф$ ; 22- $XO/XU$ ; 15- $XX$ ; 16- $XU$ . Из наблюдавшихся нами больных кариотип был определен у 25 человек и оказался: 14- $XO$ ; 7- $XO/XX$ ; 1- $XU$ ; 1- $XO/Xф$ ; 1- $XO/XXX$  и 1- $XX_I$ .

Семейной предрасположенности к дисгенезии гонад не отмечено, и отдельные исключения с наличием в семье двух больных не выходят за рамки статистически ожидаемых. 21 наша больная имела 32 сестры, ни у кого из них заболевания не было. С другой стороны, возможно, есть отдельные семьи с наклонностью к гиперплоидии. Лучшим примером этого является

семья, описанная Bergada  
и дочери был кариотип  
 $XX/XX/XXX$  и у других  
матей по 21-й хромосоме  
нецов в семьях, где им  
можно, кариотипа  $XO$ ;  
зней гонад, из 524 детей  
с 1,15% среди населения  
чина этого неизвестна.

Экспериментальные дан  
sch, 1963), показали, что  
к хромосомным аномали  
второе чаще трисомии, но  
этот фактор, т. е. перестр  
в возникновении кариот  
ожидать, что такие боль  
матерей или последними  
оказывается (Boyer и др.).

На основании кривых  
дией у матерей различно  
значение «фактора А», н  
мосомную аномалию по  
определяемого влиянием  
51% шансов определялс  
средний возраст матери б  
гих вариантах у больны  
имел фактор А, а возраст  
ний возраст матери при  
зней гонад, составил 28,1  
рольной группе.

По нашим данным, у  
возраст матери при рожд  
средний возраст отца —

Имеются статисти  
ных хромосомных аном  
при этом половой хро  
При этом, с одной хро  
хромосомных мозаик  
дованиях не распозна  
изохромосомы и т. д.  
женщин, то остается  
рицательных лиц, явля  
лярной феминизацией  
ными полового хромат



семья, описанная Bergemann (1962), когда у бабушки, матери и дочери был кариотип XXX/XXXX, у сестры матери — XX/XXX/XXXX и у другой дочери — синдром Дауна с трисомией по 21-й хромосоме. Отмечена повышенная частота близнецов в семьях, где имеется больная кариотипа XX<sub>1</sub> и, возможно, кариотипа XO; в 154 семьях, где была больная дисгенезией гонад, из 524 детей было 17 (3,24%) двоен по сравнению с 1,15% среди населения в целом (Nance, Uchida, 1964). Причина этого неизвестна.

Экспериментальные данные, полученные на лягушках (Witschi, 1963), показали, что перезрелость яйца нередко ведет к хромосомным аномалиям; при этом моносомия встречается втрое чаще трисомии, нередко возникает и мозаика. Если бы этот фактор, т. е. перезрелость яйца, играл существенную роль в возникновении кариотипа XO у человека, можно было бы ожидать, что такие больные чаще рождаются у более пожилых матерей или последними в семье, но на самом деле этого не оказывается (Boyer и др., 1961; Lindsten, 1963a).

На основании кривых частоты рождения детей с анеуплоидией у матерей различного возраста Penrose (1964b) выделил значение «фактора А», не известного нам и вызывающего хромосомную аномалию по случайному принципу, и «фактора В», определяемого влиянием возраста матери. При кариотипе XXX 51% шансов определялся фактором А и 49% — фактором В, средний возраст матери был 33,1 года; при кариотипе XO и других вариантах у больных дисгенезией гонад 100% значение имел фактор А, а возраст матери никакой роли не играл. Средний возраст матери при рождении ребенка, больного дисгенезией гонад, составил 28,1 года, что точно соответствовало контрольной группе.

По нашим данным, у 39 больных дисгенезией гонад средний возраст матери при рождении их был 30,1 года, и у 34 больных средний возраст отца — 34,0 года.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Имеются статистические данные о распространении отдельных хромосомных аномалий среди населения, но исследовался при этом половой хроматин в определенных группах населения. При этом, с одной стороны, не распознается значительная часть хромосомных мозаик и, с другой стороны, при массовых исследованиях не распознаются структурные изменения хромосом, изохромосомы и т. д. Наконец, если речь идет об обследовании женщин, то остается неизвестным, какая часть из хроматинотрицательных лиц является на самом деле больными тестикулярной феминизацией кариотипа XY, тоже, конечно, лишенными полового хроматина. Основываясь на суммарных данных



обследования примерно 25 000 новорожденных детей по данным Moore (1959), Bergemann (1961), Wiesli (1962), Naik, Shan (1962), Maclean и др. (1964), Marden и др. (1964), Miller (1964) приводит следующую частоту аномалий у девочек: 1,6:1000; из них 1,2:1000 составляют лица кариотипа XXX (как указано выше, многие из них фертильны), а 0,4:1000 составляют лица XO или их варианты (XO/XX и др.). При первичной аменорее различные хромосомные аномалии составляют около 40% (Jacobs и др., 1961). По данным Nakagome, среди девочек школьного возраста 6—18 лет, у которых рост был не менее чем на 2 стандартных отклонения ниже, чем в среднем для их возраста, хроматинотрицательные лица составляли 14,9:1000, а среди лиц, ниже среднего на 3 и больше стандартных отклонения, 73,2:1000 при общей частоте хроматинотрицательных девочек 0,4:1000 (Nakagome и др., 1963). Как видно, среди всех низкорослых девочек хроматинотрицательные лица (вероятнее всего, кариотипа XO, так как при кариотипе XY лица с тестикулярной феминизацией не низкорослы) составляют значительную часть.

По данным обследования полового хроматина, у новорожденных в Ленинграде на 2458 новорожденных девочек была лишь 1 с двойным половым хроматином (Е. Ф. Давиденкова, А. М. Пономаренко, 1965) и ни одной хроматинотрицательной (Д. К. Верлинская, 1965).

Среди больных психиатрических больниц хроматинотрицательные женщины составляют 0,3:1000 (Maclean и др., 1962), а частота женщин с двойным хроматином примерно втрое больше, чем среди новорожденных (Hamerton и др., 1962; Maclean и др., 1962); среди лиц в учреждениях для умственно отсталых частота их равна 4,3:1000 (Raphael, Shaw, 1963) и даже 8:1000 (Е. Ф. Давиденкова, А. М. Пономаренко, 1965). Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наконец, имеются данные о преимущественной гибели при беременности лиц с хромосомными аномалиями. Carr (1963) из 60 плодов, полученных при спонтанных абортах, нашел 3 плода кариотипа XO, Thiede, Salm (1964) из 12 спонтанных аборт в 8 случаях нашли хромосомную аномалию, в том числе в одном случае был кариотип XO. По сводным данным Kerr и др. (1966), из 400 случаев самопроизвольных аборт в 20 был кариотип XO.

#### ПАТОГЕНЕЗ

Первое звено патогенеза дисгенезии гонад заключается в хромосомной аномалии. Однако бывают отдельные лица с типичной клинической картиной дисгенезии гонад, с соматическими аномалиями, но с нормальным кариотипом XX. Следует думать, что в таких случаях речь идет о менее значительных



нарушениях отдельного участка X-хромосомы, которые не видны при обычных методах микроскопии. Во всяком случае, при типичной клинической картине нет оснований отказываться от диагноза дисгенезии гонад при наличии кариотипа XX. Доказана дисгенезия гонад и у ряда больных кариотипа XY.

В настоящее время имеются лишь гипотезы, пытающиеся объяснить, почему хромосомная аномалия приводит к отсутствию гонады. Ведь гонада состоит из нескольких элементов. Следовательно, сама по себе хромосомная аномалия, нарушая жизнеспособность зародышевых клеток, теоретически не обязательно должна была бы приводить к отсутствию развития коркового и мозгового слоя гонады. По предположению Jones и др. (1963), причина дисгенезии самих гонад заключается в том, что до них не доходят зародышевые клетки, мигрирующие из желточного мешка, а при отсутствии зародышевых клеток гонада вообще не развивается. Существующие наблюдения не противоречат этой гипотезе, так как в случаях, когда гонады развиваются ненормально, но все же имеются, — зародышевые клетки явно присутствуют и лишь в постэмбриональной жизни подвергаются дегенерации. Поскольку в линии зародышевых клеток не происходит инактивации X-хромосомы, понятно, что отсутствие ее или структурные нарушения приводят к гибели гоноцитов. Но ведь дисгенезия гонад обычно характеризуется и значительным числом соматических нарушений. Почему же возникают такие нарушения, если в соматических клетках активна всегда лишь одна X-хромосома?

По-видимому, это объясняется тем, что в первые дни развития во всех клетках активны обе X-хромосомы; кроме того, в части клеток женского организма инактивируется одна, а в части клеток — другая X-хромосома, так что организм в целом обеспечен действием обеих; наконец, возможно, инактивация X-хромосомы неполная (Bagg, 1965). В свете последнего следует еще раз указать, что здоровые мужчины также имеют лишь одну хромосому X. Следовательно, вновь приходится предполагать наличие в Y-хромосоме гомологичного сегмента с X-хромосомой, несущего гены, важные для роста, развития ряда внутренних органов, скелета и др. В пользу наличия парного сегмента в X- и Y-хромосоме высказываются Ferguson-Smith и др. (1964), Ferguson-Smith (1965). По мнению этого автора, дисгенезия яичников возникает при отсутствии любого плеча X-хромосомы, и, следовательно, для развития яичника требуется не менее двух локусов, расположенных на разных плечах X-хромосомы. С другой стороны, поскольку такой же синдром возникает при наличии в кариотипе фрагмента Y-хромосомы, ясно, что и для развития яичка требуется не менее двух локусов, расположенных довольно далеко друг от друга в Y-хромосоме. Низкий рост и аномалии скелета бывают при дисгенезии гонад



только при отсутствии короткого плеча X-хромосомы, включая гомологичный участок, или части Y-хромосомы; наблюдаемые аномалии одинаковы при кариотипе  $XO$  и  $XX_1$ ; в то же время соматические аномалии почти отсутствуют при кариотипе  $XX$  или  $Xx$ . Значит, короткое плечо X-хромосомы в норме не подвергается инактивации. Это явление предположил еще в 1961 г. Ford.

Легко представить себе, что в пользу наличия гомологичного и неинактивируемого сегмента может говорить также тот факт, что кариотип  $XX_1$  или  $XX_{делеция}$ , вообще связан с патологией. Выше говорилось, что инактивации в таком случае всегда подвергается аномальная хромосома, а активной остается хромосома нормальная. Следовательно, само нарушение гонад и прочая соматическая патология при указанных кариотипах говорят о том, что часть X-хромосомы в норме не инактивируется.

В тех случаях, когда при лапаротомии доказана дисгенезия гонад у лиц кариотипа  $XX$  и  $XU$  и отсутствуют соматические аномалии, невозможно при современном уровне знаний исключить фенкопию, когда патология вызвана не хромосомной аномалией, а повреждением гонады на самых первых этапах эмбриогенеза.

Последующие этапы патогенеза вполне понятны, исходя из опытов Йоста. Отсутствие гонады, а точнее — отсутствие тестикула, приводит к тому, что не развиваются вольфовы протоки и происходит активное развитие мюллеровых протоков. В результате у больных развиваются матка, трубы и влагалище. Точно так же отсутствие сколько-нибудь выраженного влияния андрогенов приводит в типичных случаях дисгенезии гонад к развитию наружных половых органов полностью по женскому типу. Исключением являются те больные, у которых рудиментарные гонады содержат некоторое количество тестикулярных элементов (обычно в кариотипе имеется фрагмент Y-хромосомы). При этом лейдиговские клетки вырабатывают такие количества андрогенов, которые приводят к гипертрофии клитора, степень которой весьма различна. Примером может служить наблюдаемая нами больная, у которой при гистологическом исследовании обнаружены в одном из рудиментов гонад элементы канальцев; у этой больной была гипертрофия клитора. Еще более выражено это явление при смешанной дисгенезии гонад, когда тестикулярных элементов больше и одна из гонад представляет собой несомненное дисгенетичное яичко. У таких больных эмбриональная инкреторная функция яичка нарушена, организующие субстанции не вырабатываются, и поэтому структура внутренних половых органов полностью женская. В то же время андрогены образуются также в не очень большом количестве, что приводит к гипертрофии клитора, в редких случаях к сохранению уrogenитального синуса, но ни-



когда не ведет к аплазии влагалища и развитию пенильной уретры. Такие больные почти всегда при рождении считаются женщинами с гипертрофированным клитором. Лишь в отдельных случаях их считают мужчинами с гипоспадией. В таких случаях лишь гистология гонад или их рудиментов может достоверно установить диагноз.

Значительные изменения происходят при развитии опухоли рудиментарной гонады. Если опухоль не образует гормонов — она проявляет себя лишь как объемное образование в брюшной полости. Если она вырабатывает эстрогены — происходит быстрая феминизация, которая, в частности, проявляется быстрыми темпами созревания скелета. Наконец, в случае, если опухоль образует андрогены, она ведет к выраженной маскулинизации (еще большее увеличение клитора, выраженный гипертрихоз, мужской тип телосложения и мускулатуры и др.). Если нет опухоли дисгенетичной гонады, то в пубертатный период резко повышается гонадотропная функция гипофиза и выделение мочой гонадотропинов (Batrinos, 1959). Выделение эстрогенов является низким.

При «чистой» дисгенезии гонад имеется лишь нарушение самих гонад, патогенез которого изложен выше, и отсутствуют соматические аномалии. При смешанной дисгенезии гонад имеется одно яичко, и выше был описан патогенез нарушений, связанных с избыточной выработкой андрогенов. При наиболее распространенной типичной форме дисгенезии гонад, кроме нарушений гонад, имеется обычно и значительное количество соматических аномалий. Прежде всего речь идет о нарушении роста. Ряд работ посвящен исследованию содержания в крови гормона роста и зависящего от него фактора сульфирования. Выяснено, что содержание их в крови при дисгенезии гонад обычно повышено, нередко нормально и лишь очень редко снижено (Fraccaro и др., 1960a; Forbes и др., 1962; Dascălu и др., 1963; Almqvist и др., 1963; Filipsson и др., 1965). Все это заставляет думать, что либо у больных вырабатывается ненормальный гормон роста, либо, что более вероятно, эндогенный гормон роста у этих больных не оказывает на периферии должного эффекта. Поскольку метаболические реакции на соматотропин у больных нормальны (Forbes и др., 1962), возможно, речь идет о реакции тканей, определяющих рост скелета. Следовательно, встает вопрос, не нарушается ли реакция периферических тканей на гормон из-за их аномального кариотипа. Такое предположение может найти косвенное подтверждение в том, что при дисгенезии гонад имеет место не только замедление созревания скелета, но и качественные нарушения этого процесса.

Совершенно неизвестен патогенез целого ряда соматических аномалий — родимых пятен, лимфатического отека, деформаций



суставов и костей, особой формы грудной клетки, аномалий сосков и др. Очевиден факт, что причины этих аномалий не могут быть сведены к недостаточности эстрогенов. Так, при лечении эстрогенами удается вызвать значительный рост молочных желез и развитие в них железистой ткани, но втянутость сосков сохраняется.

#### КЛИНИКА

Дисгенезию гонад можно рассматривать в различных аспектах. Попытка разделения заболевания на отдельные формы в связи с характером кариотипа потерпела неудачу. Поэтому



Рис. 12. Новорожденная с дисгенезией гонад.

Длина 48 см, вес 2,8 кг. Половой хроматин отсутствует. Крыловидные складки на шее, низкая линия волос на шее, вальгусная девиация локтевых суставов, ретрогнатия, недоразвитие IV пальца левой стопы, подвывих левого бедра и выраженный отек голеней, стоп и кистей (отек полностью прошел в первые полгода жизни).

в настоящее время основой для выделения синдрома является клиническая картина.

**Типичная форма.** Типичная, чаще всего встречающаяся форма заболевания наиболее богата клиническими проявлениями (рис. 12—22).

Нередко у больных отмечается пониженный вес уже при рождении, но обычно вес при рождении не выходит за пределы нижнего варианта нормы. Уже при рождении ребенка женского пола отмечаются некоторые характерные особенности: лимфатический отек, особенно выраженный на кистях, голенях и стопах, а также на шее, где создается впечатление висящей свободно кожи. Эти изменения кожи обычно исчезают в первые месяцы и годы жизни, так что на голенях, стопах и кистях от

них не остае  
идущие почти  
кости к пл  
Рост боль  
ниже нормы



Рис. 13  
Рост 137 см, в  
крыловидные  
грудные, валь  
гиталии. При  
нились, п

отмечается более  
ые роста таких  
(1963), показыва  
риоды несклько  
но это ускорение  
мальных детей. В  
ставание роста  
случаев рост до



них не остается и следа, но на шее нередко остаются складки, идущие почти строго во фронтальной плоскости от затылочной кости к плечам. Эти складки придают больным вид сфинкса.

Рост больных первые годы жизни держится на нижней границе нормы или несколько ниже ее, но с возраста 7—10—12 лет

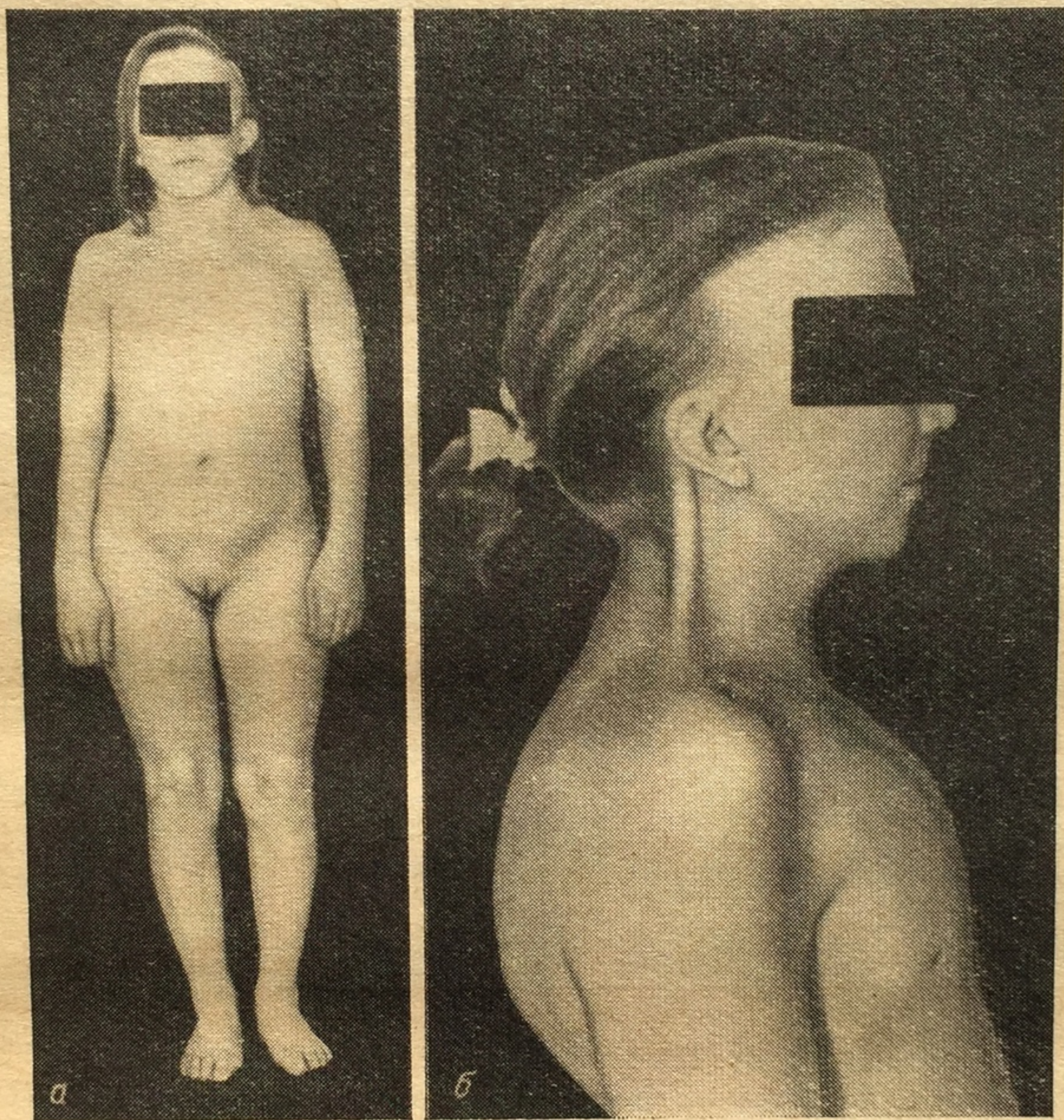


Рис. 13 (а, б). Больная 20 лет с дисгенезией гонад. Рост 137 см, вес 37 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XO. Крыловидные складки и низкая линия волос на шее, вдавление тела грудины, вальгусная девиация локтевых суставов. Резкая гипоплазия гениталий. При лечении эстрогенами рост и костный возраст не изменились, первое маточное кровоотделение возникло через год.

отмечается более значительное отставание от сверстников. Кривые роста таких больных по годам, прослеженные Lindsten (1963), показывают, что и при дисгенезии гонад бывают периоды несколько более быстрого роста в возрасте 10—12 лет, но это ускорение роста значительно меньше, чем бывает у нормальных детей. В предпубертатный и пубертатный период отставание роста становится особенно заметным. В большинстве случаев рост достигает 125—145 см, редко больше 150 см.



Нередко больные имеют рост 140—150 см, что соответствует нижнему варианту нормы.

Телосложение больных обычно пропорциональное, отложение жира бывает различного типа — некоторые больные имеют избыток подкожной жировой клетчатки, особенно на животе, у других отложение жира нормальное и равномерное, а у некоторых больных недостаточное. В целом больные производят

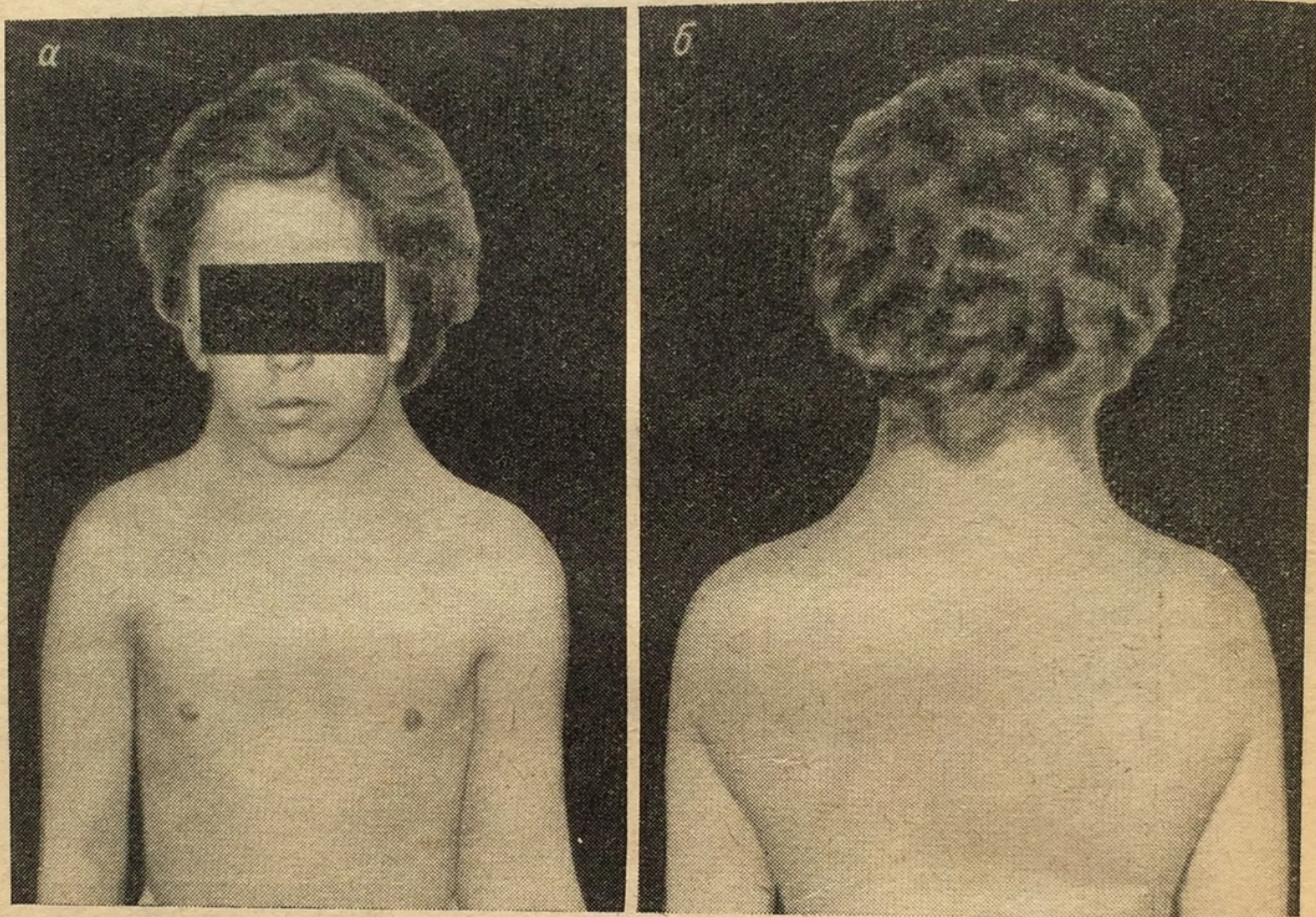


Рис. 14 (а, б). Больная 18 лет с дисгенезией гонад. Рост 132 см, вес 32 кг. Половой хроматин отсутствует. Кожные складки и низкая линия волос на шее, вдавление тела грудины, вальгусная девиация локтевых и коленных суставов, справа — добавочная почечная лоханка (выявлена при пиелографии).

впечатление не столько низкорослых, сколько коротких из-за низко посаженной головы и короткой шеи.

Лицо у больных нередко старообразно, с морщинами, бывает недоразвитие нижней челюсти (микрогнатия и ретрогнатия), птоз, эпикантус, косоглазие, низко посаженные и неправильной формы, иногда резко оттопыренные ушные раковины, неправильный прикус. Нередко в качестве существенного признака указывается высокое аркообразное твердое нёбо, но специальные измерения Lindsten (1963а) показали, что это лишь впечатление, которое не подтверждается точными измерениями. Видимо, такое впечатление о большой высоте твердого нёба создается из-за небольшой ширины его. Очень характерным и



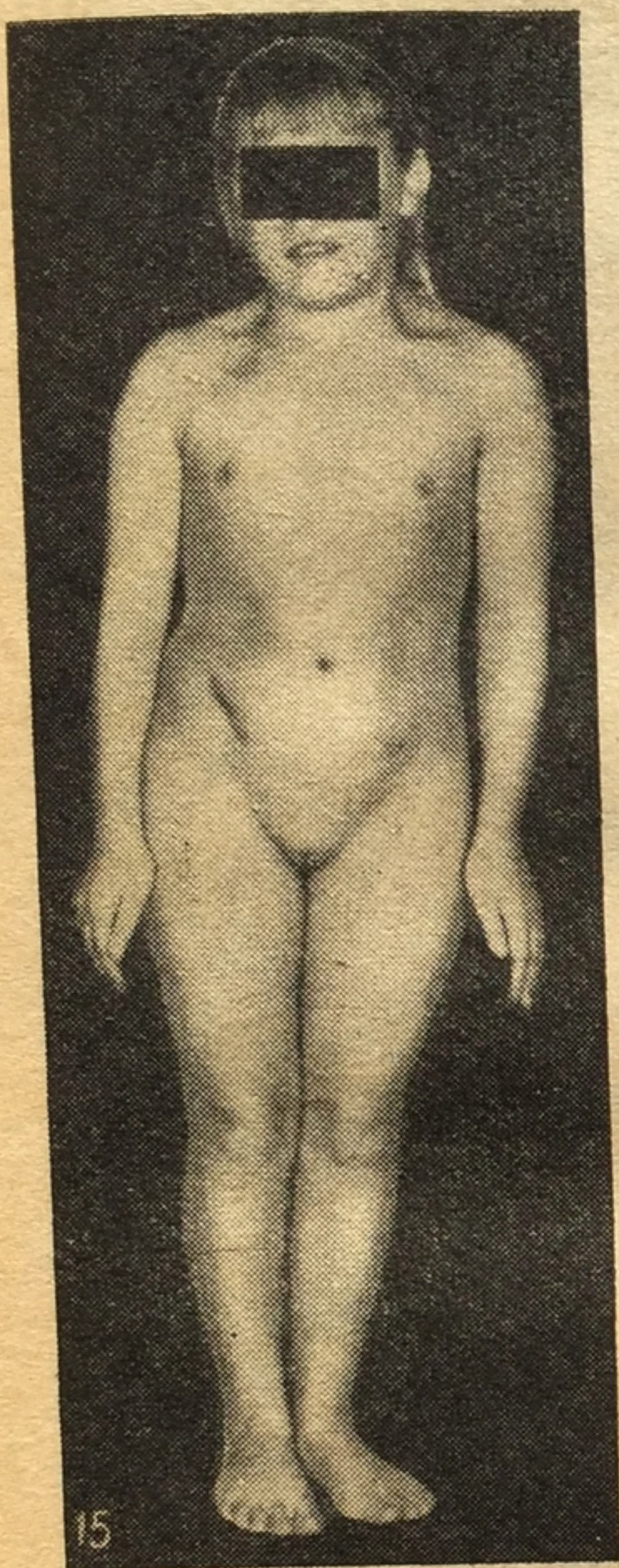


Рис. 15.



Рис. 16.

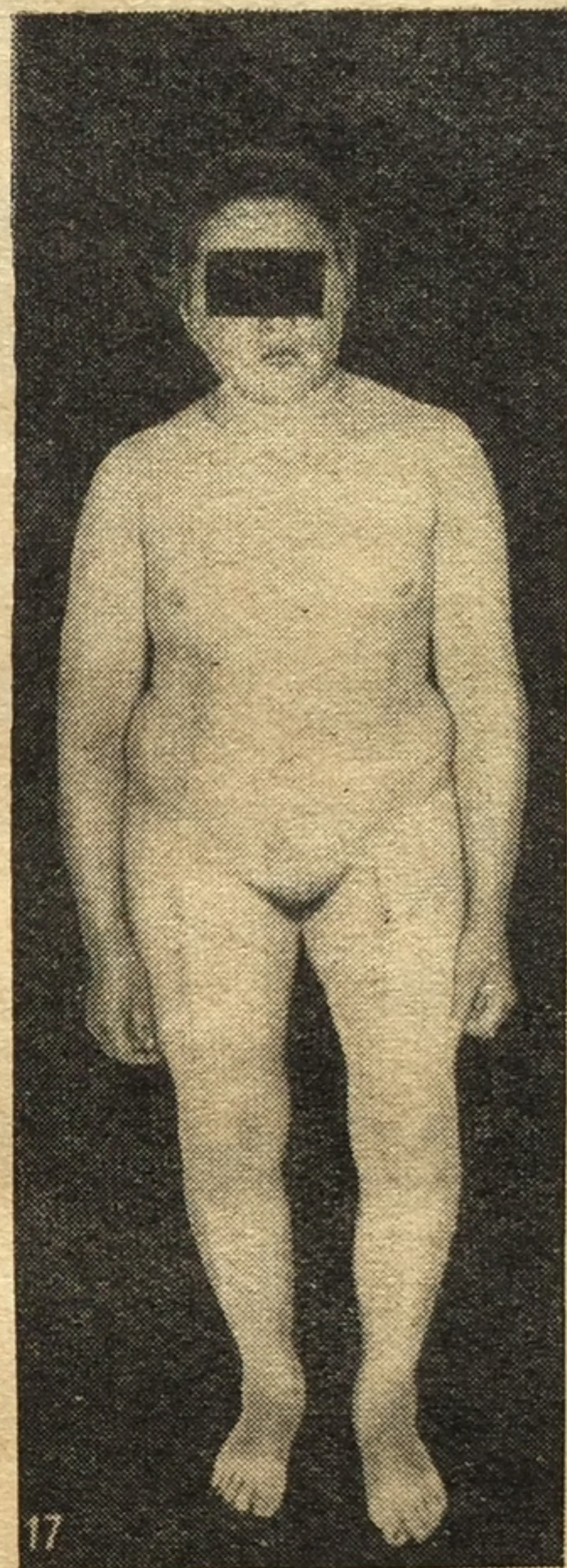


Рис. 17.

Рис. 15. Больная 16 лет с дисгенезией гонад.

Рост 128 см, вес 36 кг. В буккальном эпителии половой хроматин в 10% ядер. Кариотип  $XO$  (вероятно нераспознанная мозаика). Низкая линия волос на шее вальгусная девиация локтевых суставов, вдавление тела грудины.

Рис. 16. Больная 24 лет с дисгенезией гонад.

Рост 141 см, вес 42 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип  $XO$ . Низкая линия волос и слабо развитые складки на шее, вдавление тела грудины, эпикантус, косоглазие, низко посаженные уши, недоразвитие IV метакарпальной кости слева, вальгусная девиация коленных суставов. При лапаротомии обнаружены соединительнотканые рудименты на месте гонад (некоторое развитие молочных желез — результат терапии эстрогенами).

Рис. 17. Больная 29 лет с дисгенезией гонад.

Рост 141 см, вес 53 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип  $XO/XU$  с преобладанием  $XO$ . Вдавление тела грудины. Имелась гипертрофия клитора, сужение входа во влагалище. При лапаротомии обнаружены лишь рудименты гонад, но в одном из них немногочисленные дисгенетичные семенные каналы. Присутствие в части ядер  $Y$ -хромосомы и наличие тестикулярных элементов объясняет особенности строения наружных гениталий. Эта форма примыкает к смешанной дисгенезии гонад.



частым признаком является низкая линия прикрепления волос на шее сзади. Характерным, но не очень частым признаком является наличие крыловидных складок на шее.

На теле наблюдается обилие родимых пятен, иногда пятна пещи (витилиго), пятна цвета кофе с молоком. Ногти бывают

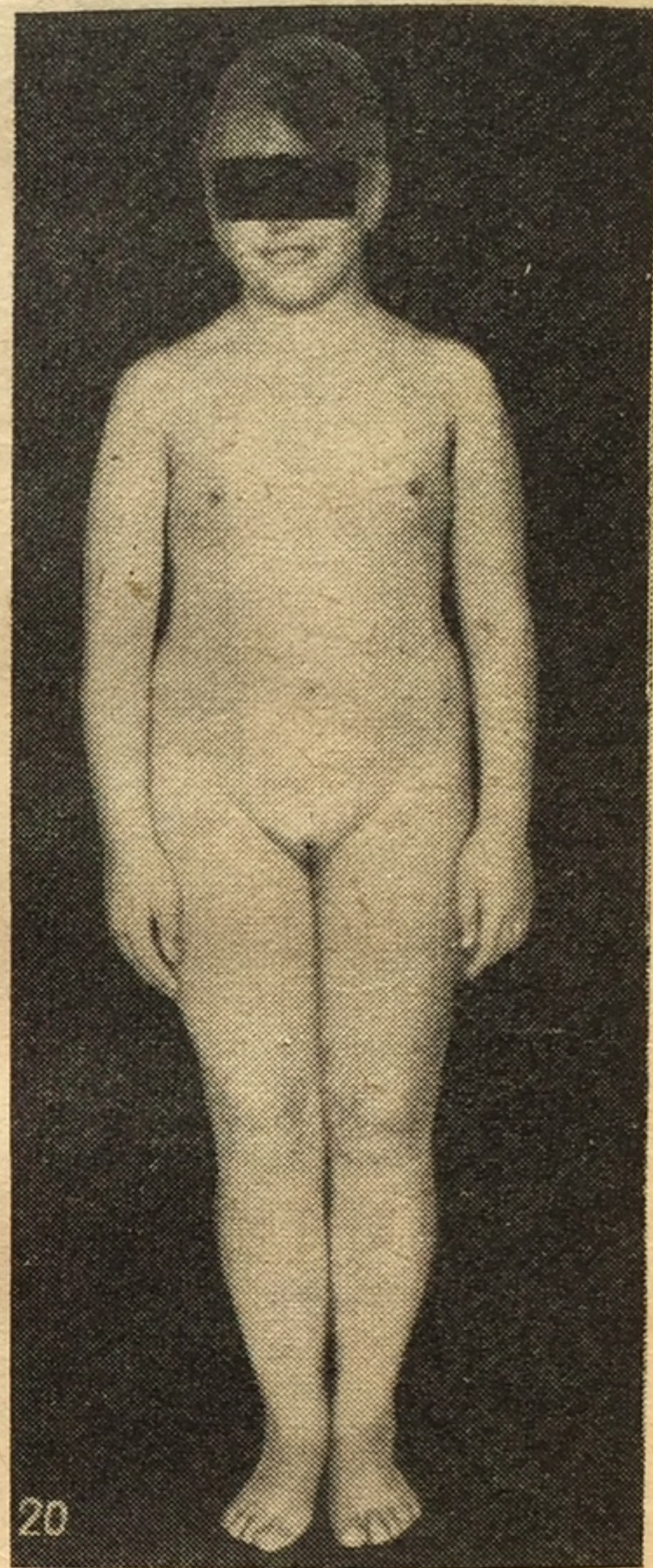
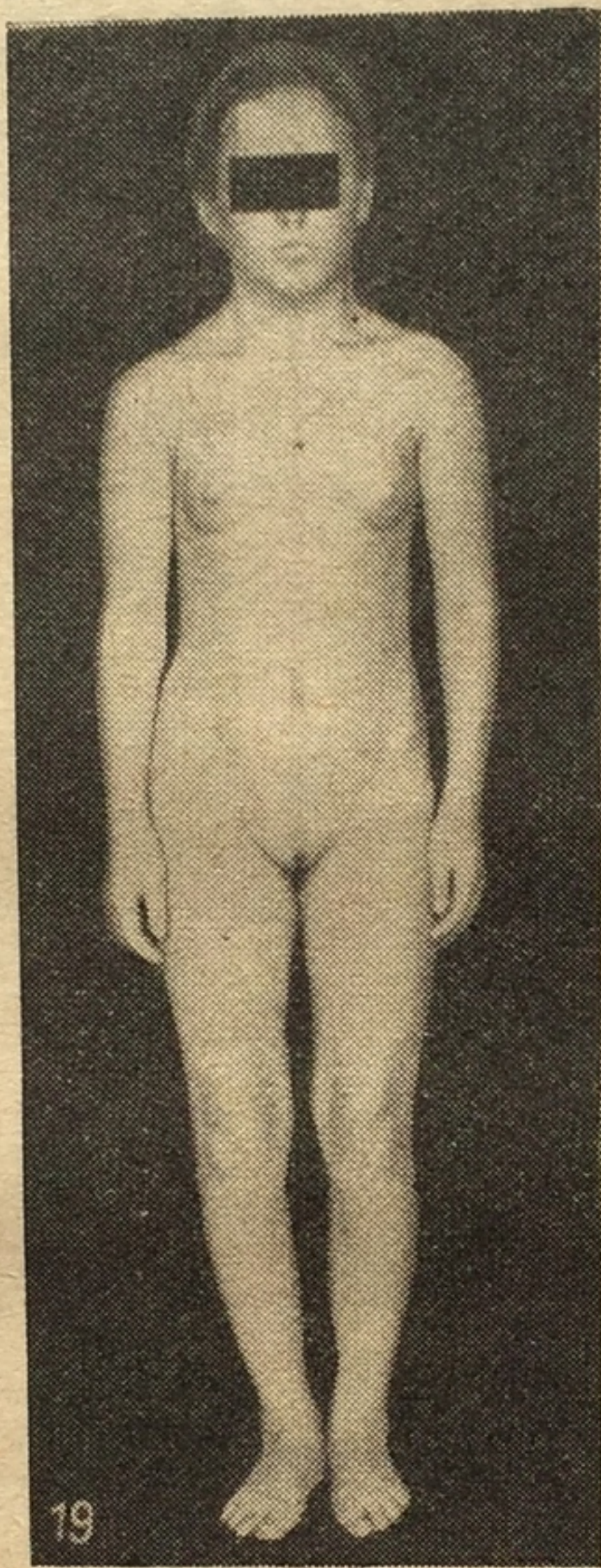


Рис. 18. Больная 18 лет с дисгенезией гонад. Рост 161 см, вес 58 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XY. Низкая линия волос на шее, много пигментных пятен, прочие соматические аномалии отсутствуют. При лапаротомии на месте гонад обнаружены соединительнотканые рудименты: имелись матка, трубы, влагалище.

Рис. 19. Больная 17 лет с дисгенезией гонад. Рост 143 см, вес 37 кг. Полового хроматина в буккальном эпителии нет. Кариотип XO/XX. Никаких соматических аномалий, незначительное развитие молочных желез (до начала лечения). При применении эстрогенов первое кровеотделение через 2 месяца.

Рис. 20. Больная 17 лет с дисгенезией гонад. Рост 148 см, вес 51 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XO/XX. При пиелографии справа обнаружено удвоение лоханки. При лечении эстрогенами первое кровеотделение через 5 месяцев.

маленькими, узкими, либо глубоко посаженными, либо чрезмерно искривленными. Очень часты аномалии развития скелета, о чем подробнее говорится в особом разделе. При осмотре из таких аномалий особо обращают на себя внимание вдавление в нижней части тела грудины («щитовидная грудь»), сужение таза, вальгусная девиация локтевых и коленных суставов, синдактилия (слияние пальцев), укорочение четвертых мета-



карпальных и метатарзальных костей (Kosowics, 1959; Hortling и др., 1960; Werff ten Bosch, 1959). Некоторые исследователи нашли соответствие костного возраста паспортному (Almqvist и др., 1963), но нередко отмечается задержка костного возраста (Chapelle, 1962b), хотя у молодых больных ее находят обычно незначительной (Tanner и др., 1959). Acheson, Zamra (1961) считают, что созревание скелета прекращается в возрасте ожидаемого пубертатного развития, поэтому более выраженная задержка окостенения отмечается у более старших больных: у больных старше 16 лет средняя задержка окостенения на 5 лет.

По данным обследования 45 больных дисгенезией гонад, у них отмечено несколько более раннее прорезывание постоянных зубов и повышена частота идиопатической резорбции корней зубов. Развитие скелета нарушено — лицевой череп достигает пропорций, характерных для девочек 11 лет, а мозговой череп отстаёт, что приводит к некоторому повороту лицевого черепа кзади по отношению к основанию черепа. Все указанные изменения были совершенно неодинаковы при кариотипе XO и при прочих вариантах его (Filipsson и др., 1965).

Часто у больных обнаруживаются пороки развития внутренних органов. Из пороков сердца чаще всего бывает сужение перешейка аорты, реже — незаращение межжелудочковой перегородки.

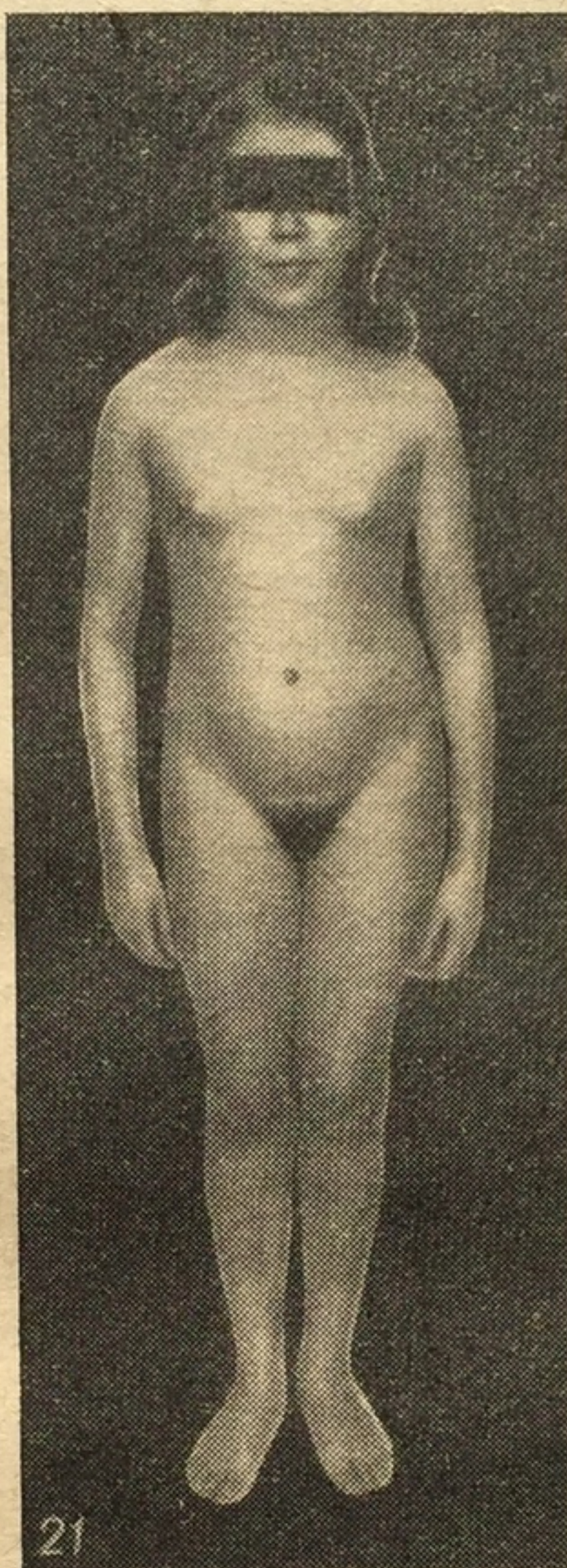


Рис. 21. Больная 18 лет с дисгенезией гонад. Рост 144 см, вес 43 кг. Половой хроматин в малом числе ядер. Кариотип XO/XX. Соматических аномалий нет.

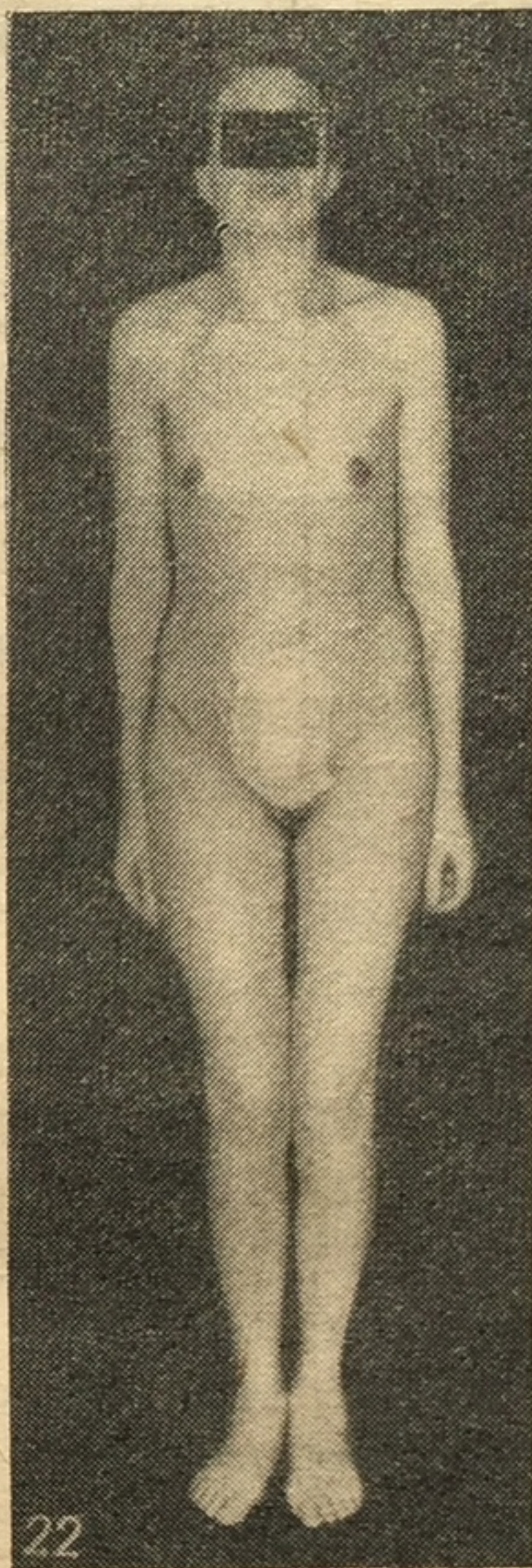


Рис. 22. Больная 28 лет с дисгенезией гонад. Рост 175 см, вес 64 кг. Евнухоидное телосложение. Соматические аномалии отсутствуют. При лапаротомии на месте гонад имелись рудименты с крайне незначительным количеством рудиментарных канальцев; имелись матка, трубы, влагалище. Возможно, у больной произошла гибель тестикулярных элементов на самом раннем этапе эмбриогенеза, что привело к развитию гениталий, типичному для дисгенезии гонад, но кариотип XY обеспечил нормальное соматическое развитие. В данном случае вполне вероятно фенокопия дисгенезии гонад.



МЧ  
родки, незаращение боталлова протока, стеноз легочной артерии, декстрокардия, транспозиция крупных сосудов. У части больных, не страдающих пороками развития сердца и крупных сосудов, отмечается гипертензия, которая, по-видимому, связана с пороками развития почек и почечных сосудов. Разнообразны варианты почечных аномалий — отсутствие или резкая гипоплазия одной почки, подковообразная почка, двойные лоханки и мочеточники и др. (Chapelle, 1962b). Почечные аномалии обычно бессимптомны (Hortling и др., 1960) и в таких случаях выявляются лишь при пиелографии. Различные аномалии почек оказались у 18 больных из 25 (Jeune и др., 1963). Учитывая частоту таких аномалий, мы считаем показанной внутривенную пиелографию у всех больных дисгенезией гонад, особенно при наличии гипертензии.

Нередки аномалии органа зрения — бывают косоглазие, миопия, катаракты. Особенно интересна цветовая слепота, так как гены ее находятся в X-хромосоме. Обнаружив цветовую слепоту у 4 больных дисгенезией гонад из 20, Polani и др. (1956) правильно предположили, что у таких больных в карิโอ-типе должна иметься лишь одна X-хромосома.

Первые сообщения говорили о повышенной частоте олигофрении у больных дисгенезией гонад (Hauser, 1961), но последующие многочисленные наблюдения этого не подтвердили, а указание Hauser объяснялось тем, что им была обследована значительная группа лиц с умственными нарушениями. В настоящее время все исследователи согласны с тем, что умственное развитие при дисгенезии гонад нормально, а частота психических заболеваний не повышена. Специальное исследование показало, что интеллект у больных нормальный, но значительно нарушена оценка пространства и формы (Money, 1963).

Особого внимания заслуживают нарушения в развитии половой системы. Инфантилизм становится очевидным в пубертатном периоде. В подавляющем большинстве случаев у больных не появляется вторичного оволосения (под мышками и на лобке), не развиваются молочные железы, не происходит пубертатных изменений сосков и ареол. Характерны втянутые широко расставленные соски. Однако все указанные изменения необязательны. Очень часто под мышками и на лобке оволосение, хотя и крайне скудное, все же имеется, иногда бывает и некоторое развитие молочных желез, в которых, кроме жировой ткани, обнаруживается и некоторое количество железистой (интересно, что это бывает и при крайне низкой эстрогенной активности). В громадном большинстве случаев у больных имеется аменорея, но иногда бывает несколько нерегулярных кровотоделений или даже более регулярные кровянистые выделения (Hoffenberg и др., 1957; Becker и др., 1963; London и др.,



1964), которые через несколько лет прекращаются (Monardo, 1965). Наружные половые органы всегда инфантильны, большие половые губы не выражены и не пигментированы, малые половые губы резко недоразвиты или даже отсутствуют. Клитор обычно нормальный по величине, но изредка бывает его увеличение (Gordan и др., 1955; Greenblatt и др., 1956; Ehrenfeld, Bromberg, 1958). Влагалище узкое, нормальной глубины. Матка и шейка матки очень малы, в редких случаях на месте матки находят лишь тяж. Следует отметить, что при ректальном исследовании гинекологи нередко делают заключение об аплазии матки, которое, однако, крайне редко оправдывается. Доказательством наличия матки при этом является получение регулярных кровеотделений при проведении гормонального лечения. В брюшной полости у больных обычно находят резко гипопластичные матку и трубы, а на месте, где нормально находятся яичники, имеются лишь белесоватые полоски соединительной ткани, которые иногда бывает трудно найти. Чаще всего эти рудименты состоят из соединительной ткани, очень напоминающей паренхиму яичников у детей, и из клеток, расцениваемых как сеть яичника. Иногда бывают тяжи больших светлых гиалиновых или лейдиговских клеток. Примордиальные фолликулы отсутствуют. Однако в отдельных случаях имеются примордиальные фолликулы, фолликулярные кисты и даже развивающиеся фолликулы (Kerkhoff, Stolte, 1956; Hoffenberg и др., 1957; Ashley, Jones, 1958). Более того, документирован случай, когда у женщины с дисгенезией гонад была даже беременность и роды (Bahner и др., 1960). У других больных в одном из рудиментов гонад при гистологическом исследовании обнаруживаются рудименты семенных канальцев, присущих яичкам. При исследовании выделения гормонов мочой обнаруживается низкое выделение эстрогенов, высокое выделение гонадотропинов (Batrinos, 1959; Lindsten, 1963a; Л. Л. Либерман и др., 1966). Вагинальные мазки обычно атрофического типа, и лишь в редких случаях отмечается незначительное эстрогенное влияние.

У больных снижено натриевое пространство тела с 32,3% веса тела в норме до 28,4% из-за нарушений в строении соединительной ткани, хряща и кости (Stănescu и др., 1965).

Глюкокортикоидная функция коры надпочечников не изменена, не нарушены также и гипофизарные адренокортикотропные резервы (Batrinos и др., 1962; Lougos и др., 1963), но образование дегидроэпиандростерона надпочечниками несколько снижено (Lipsett, 1962).

Almqvist и др. (1963) не нашли нарушений сахарной кривой у больных дисгенезией гонад, но Forbes, Engel (1963) обнаружили сахарный диабет у 15% больных старше 30 лет, из 41



больной дисгенезией гонад 20 имели 30 родственников-диабетиков (из них 23 со стороны отца).

Функция щитовидной железы изучена в ряде работ. Связанный с белками йод плазмы крови находится на нормальном уровне (Almqvist и др., 1963). Что касается поглощения йода-131 щитовидной железой, то оно нередко повышено (Lewitus, 1962). Таким образом, имеет место нарушение одной из функций щитовидной железы, подобно тому, как это бывает при нейроциркуляторной дистонии. Исходя из наблюдений В. Г. Баранова и др. (1965), можно представить себе, что в основе такого нарушения лишь одной из функций щитовидной железы лежат диэнцефальные изменения. Основной обмен у больных нормальный или пониженный. Учитывая отсутствие гипотиреоза и нормальный уровень связанного с белками йода, следует признать, что в основе снижения основного обмена лежит не истинное снижение потребления кислорода, а несовершенство расчета должных величин по таблицам и номограммам для лиц такого возраста и веса, как больные дисгенезией гонад.

За последнее время появились сообщения о большой частоте аутоиммунного зоба при дисгенезии гонад. Нередко такие состояния выявляются уже клинически, но чаще их диагностируют путем иммунологических реакций (это было у 13 больных из 25), а подтверждаются эти данные гистологическим изучением щитовидной железы, показавшим аутоиммунный зоб у 4 из 9 больных (Williams и др., 1964). Учитывая частоту аутоиммунного зоба при дисгенезии гонад, высказывается предположение о том, что в этих процессах участвуют гены, локализованные на X-хромосоме. Напомним, что в ней локализованы также гены, ведающие образованием гамма-глобулинов.

От описанного синдрома значительно отличается «чистая» дисгенезия гонад. Многочисленные описания таких больных (Greenblatt и др., 1956; Hauser и др., 1956; Hoffenberg, Jackson, 1957a, b; Hoffenberg и др., 1957; Elliott и др., 1959; Harnden, Stewart, 1959; Grouchy и др., 1960; Netter и др., 1960; Sele, Trolle, 1960; Stewart, 1960a) были суммированы (Brogger, Strand, 1965), и основными клиническими признаками заболевания оказались: первичная аменорея, женский фенотип с нормальным или выше нормального ростом, полное отсутствие или резкое недоразвитие молочных желез, скудное или нормальное развитие вторичного оволосения, инфантильные или нормальные наружные гениталии, гипопластические или нормальные матка и трубы, рудиментарные гонады и отсутствие тех соматических аномалий, которые характерны для синдрома Тернера. Однако у некоторых больных были вальгусная девиация коленных или локтевых суставов, низкая линия волос на шее, при исследовании гонады в подавляющем большинстве случаев представляли собой соединительнотканые тяжи или отсутствовали, но в от-



дельных случаях в соединительнотканой строме обнаруживались лейдиговские клетки, примордиальные фолликулы. Рост больных был 155—184 см. Поскольку не было четкой грани между типичной и чистой формами дисгенезии гонад, авторы высказали сомнение в целесообразности выделения этой формы как особой. Нам также представляется, что такое выделение нецелесообразно, так как патогенез всех этих форм единый, и практически во многих случаях единственным критерием для отнесения больных в ту или иную группу является просто их рост. Но в таком случае: почему больную ростом 145 см без всяких соматических аномалий следует относить к типичной форме, а такую же больную при росте 160 см — к чистой форме? Критерий явно представляется произвольным. Как было показано, по цитологической картине между двумя группами больных также нет разницы, и обе группы включают как хроматинположительных, так и хроматинотрицательных лиц.

Укажем клинические признаки наблюдавшихся нами больных дисгенезией гонад. Среди 49 больных была 1 новорожденная девочка, 1 ребенок 2 лет, возраст 4 больных был 12—14 лет, 18 больных — 15—17 лет, 14 больных — 18—20 лет и 11 больных — 21 года и старше. Такой контингент больных позволяет нам говорить о клинике дисгенезии гонад в пубертатном возрасте и позднее. Можно отметить, что разброс индивидуальных величин роста тела был у больных 14 лет и старше одинаковым в любом возрасте. Иначе говоря, после 14 лет они росли крайне мало. Если исключить 2 детей, то у остальных 47 больных отмечался рост от 126 см и выше, при этом 6 больных имели рост выше 150 см (151, 158, 158, 159, 161 и 175 см), 7 больных имели рост 146—150 см, 10 больных — 141—145 см и 24 больных — ниже 139 (для лиц женского пола старше 15 лет средний нормальный рост  $M \pm \sigma$  158 ± 6 см).

Хотя в подавляющем большинстве случаев больные с первых лет жизни были ниже ростом своих сверстников, все же некоторые, как видно, достигли среднего для женщин роста. Кроме того, хотя в целом верно положение о том, что у больных довольно рано рост прекращается и после 14 лет они редко растут больше, чем на 1 см в год, тем не менее мы наблюдали некоторых больных, явившихся в этом отношении исключением, — одна больная в возрасте 14 лет имела рост 123 см, а в 16 лет — 131 см, после чего рост резко замедлился. Другая больная с 13 до 16 лет выросла на 9 см и достигла роста 137 см, одна больная с 15 до 18 лет выросла на 8 см, а другая больная с 15½ до 18 лет выросла на 10 см и достигла роста 161 см. Специально укажем, что во всех описанных выше случаях речь шла о хроматинотрицательных больных. Костный возраст у подавляющего большинства больных соответствовал предпубертатному, хотя рост прекращался.



Исследования функции ряда эндокринных желез были проведены у значительного числа больных (Л. Л. Либерман и др., 1966). Связанный с белками йод плазмы крови, исследованный у 28 больных, в 1 случае был 2,5 мкг%, у 22 больных — 4—7,5 мкг% и у 5 больных — 8—9,5 мкг%. Основной обмен из 23 больных был нормальным у 15 и сниженным у 8. Нам представляется, что у больных не было истинного снижения обмена, но расчет основного обмена в процентах, производимый по таблицам или номограммам для больных такого возраста и роста, является неточным. Во всяком случае, симптомов гипотиреоза у больных со сниженным основным обменом не было. Определение у ряда больных выделения мочой 17-кетостероидов и 17-гидроксикортикостероидов не выявило отклонений от нормы.

У всех больных имелась гипоплазия наружных половых органов, по своему строению соответствовавших органам девочек предпубертатного периода. Матка была очень маленькой, у многих больных определялась только в виде тяжа и даже совершенно не определялась при ректальном исследовании. У 10 больных отмечено слабое развитие молочных желез, у прочих больных молочные железы совершенно отсутствовали. У 27 больных было слабо развитое оволосение лобка и под мышками, у 20 больных оволосение в этих местах совершенно отсутствовало.

Из 47 больных 46 страдали первичной аменореей. У одной больной 17 лет, рост 147 см кариотипа  $XO/XXX$  дважды — в возрасте 13 и 15 лет — было кратковременное маточное кровоотделение.

Большой интерес представляет вопрос о соотношении генотипа и фенотипа при дисгенезии гонад.

При рассмотрении сообщений в литературе обращает на себя внимание очень большая разница в частоте тех или иных симптомов, что объясняется как различием в исследуемом контингенте, так и разными критериями оценки тех или иных симптомов. Так, у больных кариотипа  $XO$  низкая линия волос на шее отмечена Lindsten (1963) у 24 больных из 34, а Ferguson-Smith и др. (1964a) — лишь у 1 из 7; задержка созревания скелета при том же кариотипе отмечена Chapelle (1962b) у всех 9 больных, а Lindsten (1963a) — лишь у 7 больных из 31, и т. д. Наиболее обширные сводные данные привел Ferguson-Smith (1965) (табл. 5).

Наблюдавшихся нами больных мы разделили на две группы: 1) без полового хроматина, если исследование не выявило кариотипа, отличного от  $XO$  ( $XU$ ,  $XO/XX$  и др.); 2) с половым хроматином или без полового хроматина, но с кариотипом, отличным от  $XO$ . В первой группе средний рост 29 больных был 138,9 см (в том числе у лиц с доказанным кариотипом  $XO$  136,1 см), во второй группе — 144,8 см. Это различие велико, но важно помнить и о больших различиях роста внутри каж-

Кариотип

$XO$   
 $XO/XX$   
 $XO/XX_1$   
 $XX_1$   
 $X\phi$   
 $XO/X\phi$   
 $XO/XU$   
 $XX$   
 $XU$

дой группы. Та и 145 см. В то сомной мозаико 17 имели рост н в среднем кар шим ростом, су чия, и могут б ростом, так и б В целом рост н тельных больн типа. Само су зывает, как тру Еще труднее сд мов заболевания ляемых при ос низкую линию суставов, вдавл и определили, с нных больных, с из них, у 1 — д Среди больных одного из этих и у 1 — четыре имеют значите



ТАБЛИЦА 5

Фенотическое проявление генотипа при дисгенезии гонад  
(no Ferguson-Smith, 1965)

Кариотип	Частота симптомов в %								
	низкий рост	вдавление тела грудины	кожные складки шеи	пороки сердца	наличие месячных	рудиментарные гонады	гонады с тестикулярными элементами	гипертрофия клитора	умственная отсталость
X0	100	80	54	21	8	92	0	3	8
X0/XX	80	75	16	7	21	90	0	5	6
X0/XX <sub>I</sub>	100	78	9	5	5	100	0	4	0
XX <sub>I</sub>	100	100	18	0	9	100	0	0	10
Xφ	100	100	0	0	0	0	100	100	0
X0/Xφ	100	50	14	0	0	83	17	29	29
X0/XΥ	74	42	21	0	0	44	55	73	5
XX	47	20	13	10	47	100	0	7	0
XΥ	12	8	0	0	0	38	58	50	0

дой группы. Так, при кариотипе X0 были больные ростом 144 и 145 см. В то же время из больных второй группы с хромосомной мозаикой, наличием изохромосомы X и др. 6 человек из 17 имели рост ниже 137 см. Таким образом, в то время как в среднем кариотип X0 при дисгенезии гонад связан с меньшим ростом, существуют значительные индивидуальные различия, и могут быть как больные кариотипа X0 с нормальным ростом, так и больные иного кариотипа с очень низким ростом. В целом рост не выше 139 см был у 16 из 29 хроматинотрицательных больных и у 6 из 18 больных иного, чем X0, кариотипа. Само существование больных нормального роста показывает, как трудно выделить форму «чистой» дисгенезии гонад. Еще труднее сделать это, если взять всю совокупность симптомов заболевания. Мы выделили 5 важнейших симптомов, выявляемых при осмотре больных, — крыловидные складки на шее, низкую линию волос на шее, вальгусную девиацию локтевых суставов, вдавление тела грудины и рост не выше 139 см — и определили, сколько из этих признаков встречались у тех или иных больных. Оказалось, что среди хроматинотрицательных больных у 1 не было ни одного из этих признаков, у 6 — один из них, у 1 — два, у 10 — три, у 5 — четыре, у 6 — все пять. Среди больных иного, нежели X0, кариотипа у 5 не было ни одного из этих симптомов, у 4 — один, у 4 — два, у 4 — три и у 1 — четыре. Как видно, хроматинотрицательные больные имеют значительно более богатую симптоматику, но все же



Фенотическое проявление генотипа при дисгенезии гонад  
(по Ferguson-Smith, 1965)

Карิโอтип	Частота симптомов в %								
	низкий рост	вдавление тела грудины	кожные складки шеи	пороки сердца	наличие месячных	рудиментарные гонады	гонады с тестикулярными элементами	гипертрофия клитора	умственная отсталость
X0	100	80	54	21	8	92	0	3	8
X0/XX	80	75	16	7	21	90	0	5	6
X0/XX <sub>1</sub>	100	78	9	5	5	100	0	4	0
XX <sub>1</sub>	100	100	18	0	9	100	0	0	10
Xφ	100	100	0	0	0	0	100	100	0
X0/Xφ	100	50	14	0	0	83	17	29	29
X0/XY	74	42	21	0	0	44	55	73	5
XX	47	20	13	10	47	100	0	7	0
XY	12	8	0	0	0	38	58	50	0

дой группы. Так, при карิโอ типе X0 были больные ростом 144 и 145 см. В то же время из больных второй группы с хромосомной мозаикой, наличием изохромосомы X и др. 6 человек из 17 имели рост ниже 137 см. Таким образом, в то время как в среднем карิโอ тип X0 при дисгенезии гонад связан с меньшим ростом, существуют значительные индивидуальные различия, и могут быть как больные кариотипа X0 с нормальным ростом, так и больные иного кариотипа с очень низким ростом. В целом рост не выше 139 см был у 16 из 29 хроматинотрицательных больных и у 6 из 18 больных иного, чем X0, кариотипа. Само существование больных нормального роста показывает, как трудно выделить форму «чистой» дисгенезии гонад. Еще труднее сделать это, если взять всю совокупность симптомов заболевания. Мы выделили 5 важнейших симптомов, выявляемых при осмотре больных,— крыловидные складки на шее, низкую линию волос на шее, валгусную девиацию локтевых суставов, вдавление тела грудины и рост не выше 139 см— и определили, сколько из этих признаков встречались у тех или иных больных. Оказалось, что среди хроматинотрицательных больных у 1 не было ни одного из этих признаков, у 6—один из них, у 1—два, у 10—три, у 5—четыре, у 6—все пять. Среди больных иного, нежели X0, кариотипа у 5 не было ни одного из этих симптомов, у 4—один, у 4—два, у 4—три и у 1—четыре. Как видно, хроматинотрицательные больные имеют значительно более богатую симптоматику, но все же



в обеих группах было немало больных, у которых не было ни одного или лишь один из приведенных выше симптомов. Конечно, такая невыраженность клинической картины существенно затрудняет диагностику, что и делает необходимым исследование полового хроматина у всех больных первичной аменореей.

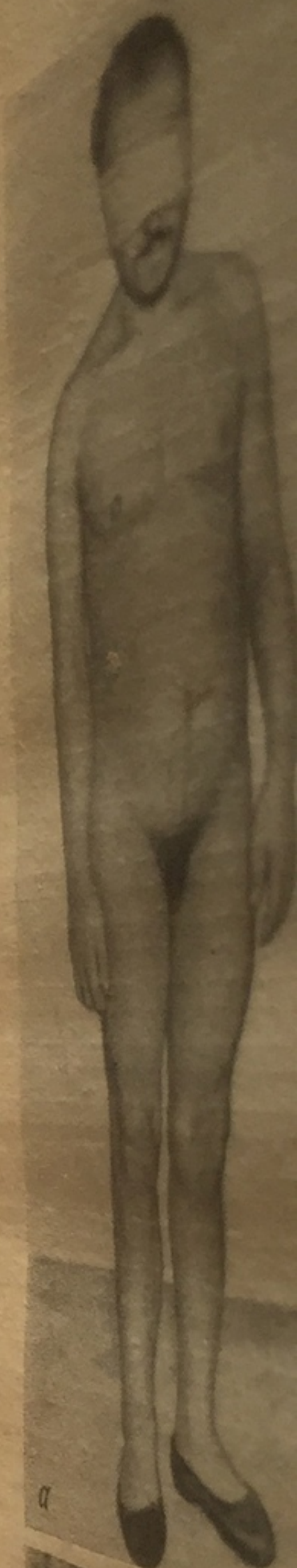
Кроме указанных выше симптомов, из 47 больных высокое твердое небо отмечено при осмотре у 17 больных, пигментные пятна на коже — у 7, недоразвитие нижней челюсти — у 1, неправильный прикус — у 6, косоглазие — у 2, птоз — у 1, эпикантус — у 3, деформация ушей — у 3, гипертрихоз конечностей — у 2, гипертензия — у 2 (при этом у одной больной имелась почечная патология, у другой причина гипертензии выявлена не была), сахарный диабет — у 1, порок сердца — у 2 больных.

Рассмотрение всех приведенных данных показывает правильность положения Ferguson-Smith (1965) о том, что существует постепенный плавный переход от дисгенезии гонад как в сторону нормальных мужчин, так и в сторону нормальных женщин. Такой переход осуществляется либо через формы хромосомной мозаики, либо через формы с делецией части хромосомы. В первом случае чем больше ядер имеет кариотип XX, тем больные ближе к женщинам, чем больше ядер XY — тем ближе к мужчинам; чем больше ядер XO — тем клиническая картина ближе к классическому синдрому Шерешевского—Тернера. С другой стороны, при делеции части половой хромосомы чем большая часть X-хромосомы сохранена, тем больные ближе к женщинам; чем большая часть Y-хромосомы сохранена — к мужчинам, а чем меньший фрагмент X- или Y-хромосомы сохранился, тем ближе картина к синдрому Шерешевского—Тернера. Заслуга Ferguson-Smith (1965) состоит в том, что он доказал нередкое происхождение фрагмента именно из Y-хромосомы, поскольку у таких больных имелись тестикулярные элементы в рудиментах гонад и нередко была гипертрофия

Рис. 23. Больная 27 лет со смешанной дисгенезией гонад.

Рост 146 см. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XO/XY. С детства увеличен клитор, в 17 лет он имел длину 4 см (в этом возрасте мягкие ткани клитора удалены, а пещеристые тела вывихнуты под кожу лобка), с того же времени резкое оволосение по мужскому типу. Менструаций не было. Рентгенологически обнаружены нормальные влагалище, матка и трубы, что подтверждено при лапаротомии. На операции найдены слева соединительнотканый рудимент на месте гонады, справа у трубы — образование, оказавшееся дисгенетичным яичком с лейдигомой (андрогенопродуцирующей). Лечение — удаление гонады, циклическая терапия эстрогенами. После операции волосы на теле за год выпали полностью, на лице удалены косметически и больше не вырастают. Гормонами вызываются циклические маточные кровотечения.

а — внешний вид больной до лечения; б — через 2 года после начала лечения; в — участок гонады с семенными канальцами незрелого типа, выстланными только сертолиевыми клетками и лишенными сперматогенных элементов; г — участок гонады с опухолью лейдиговских клеток.

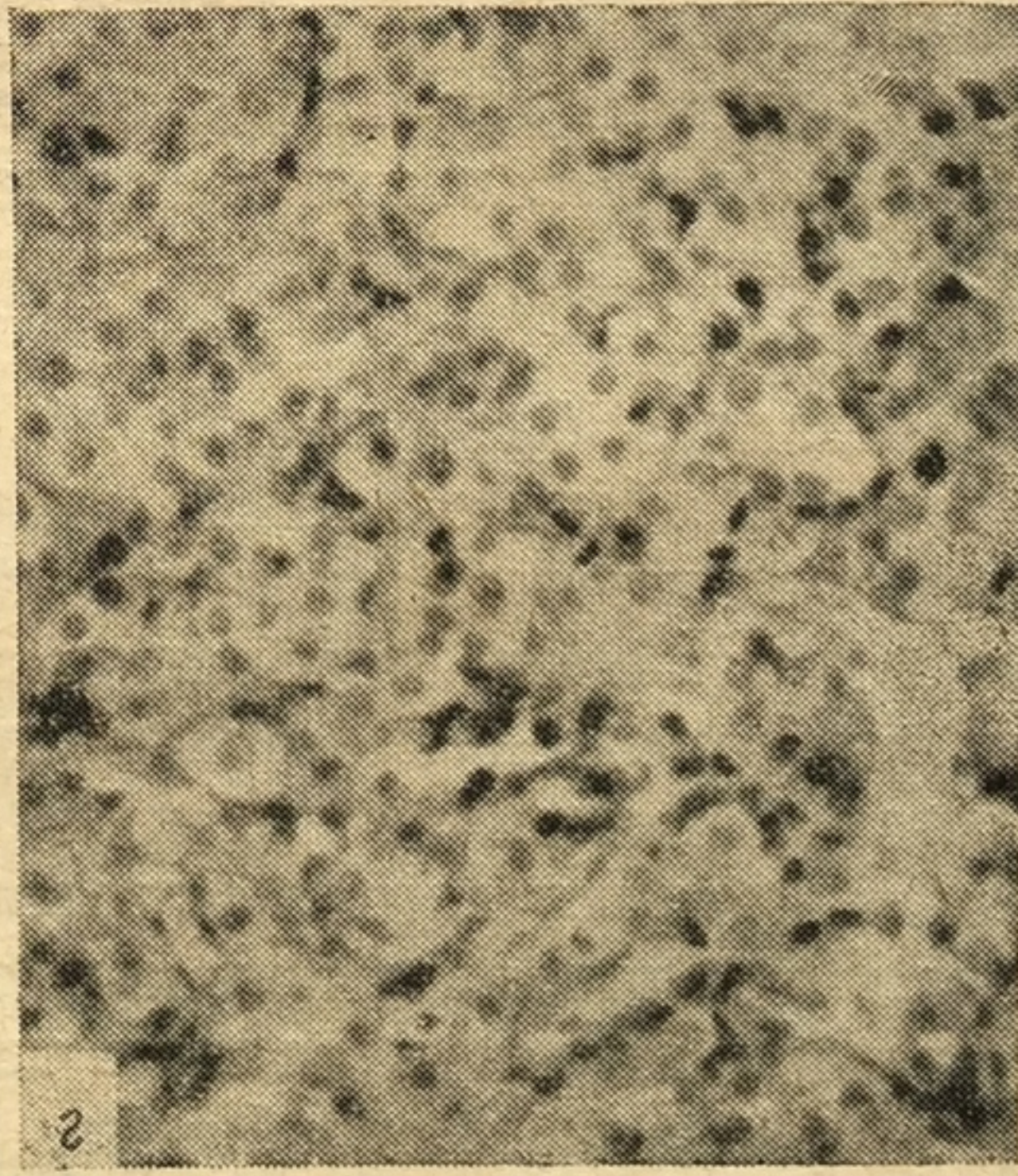
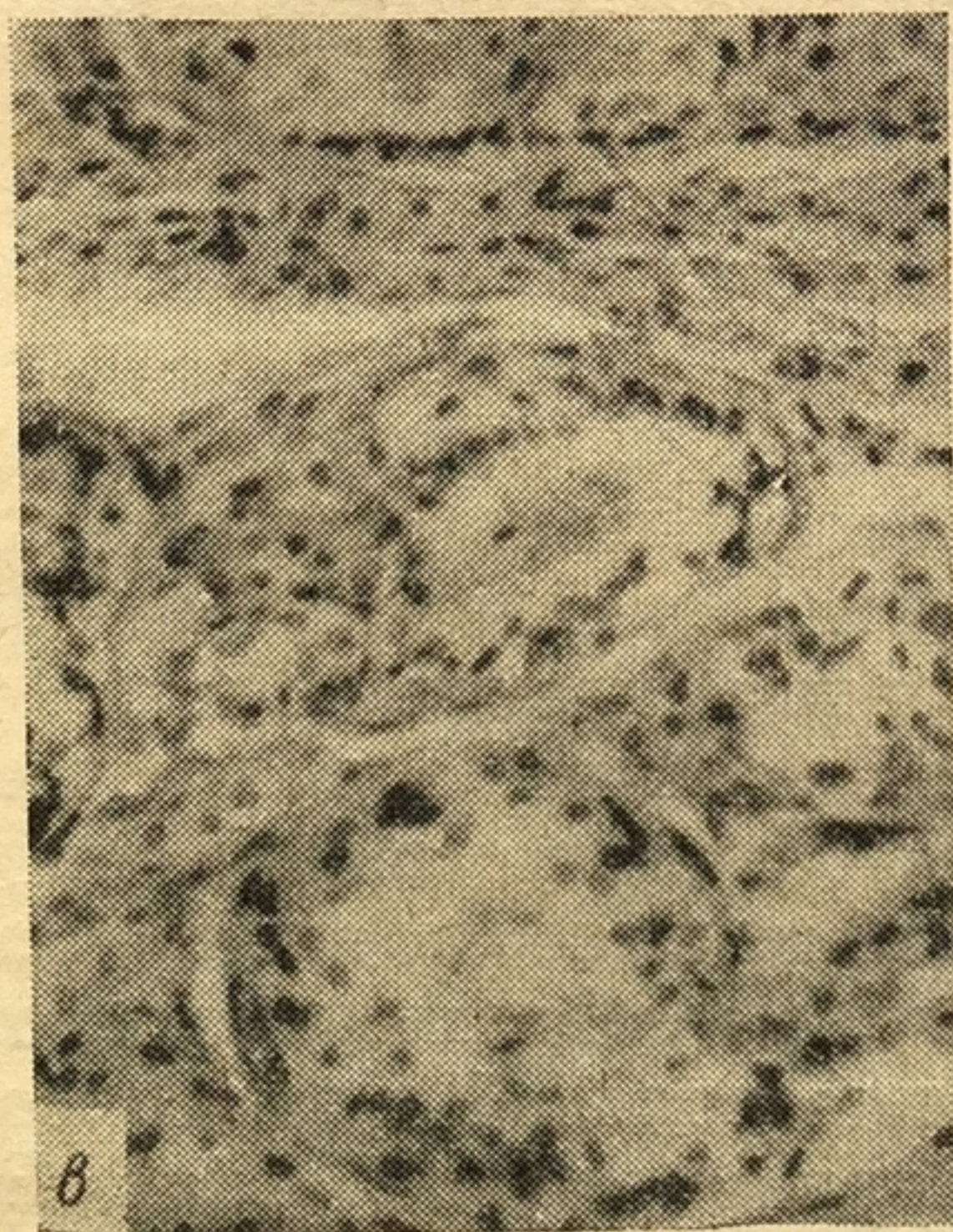
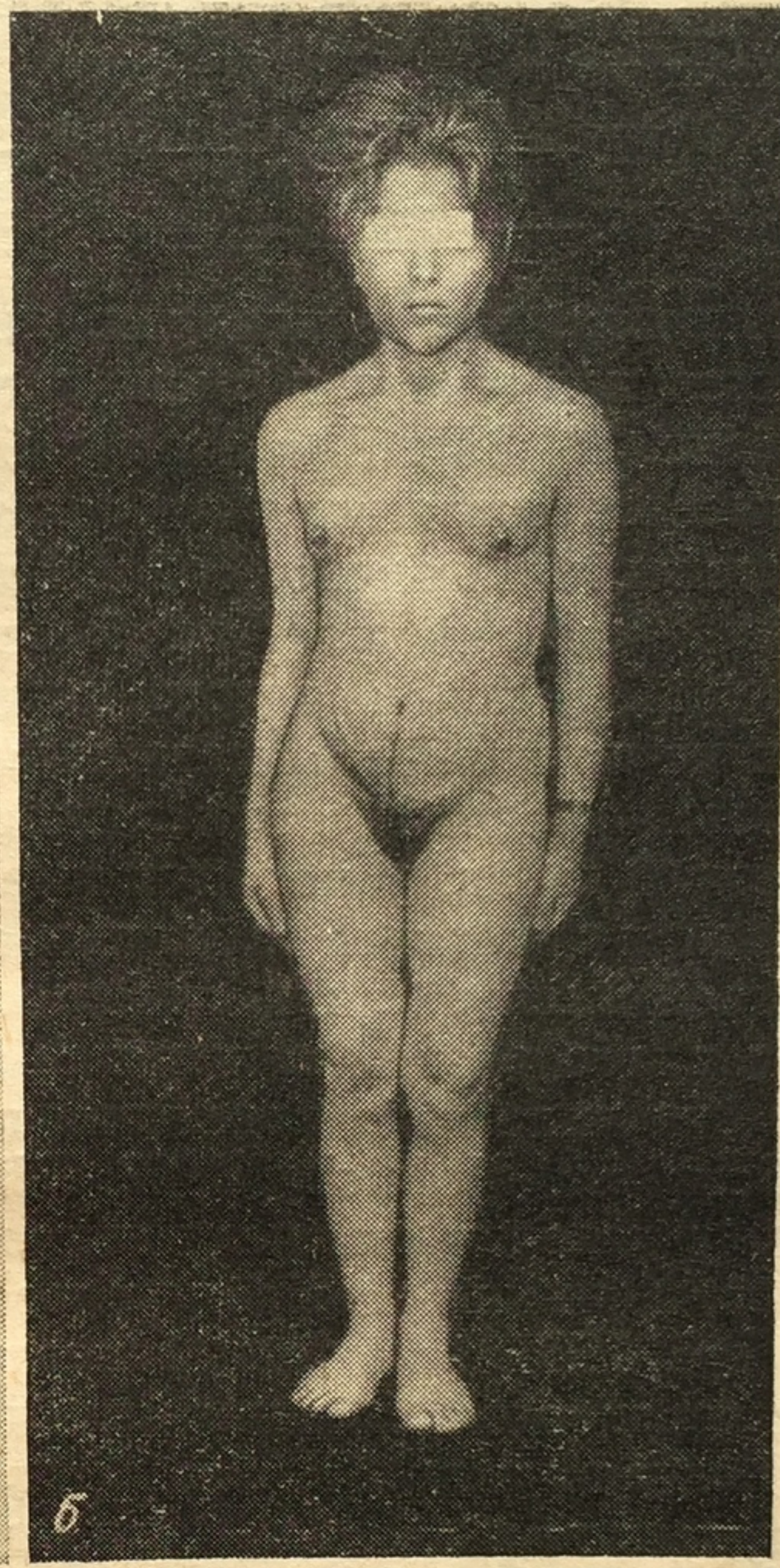
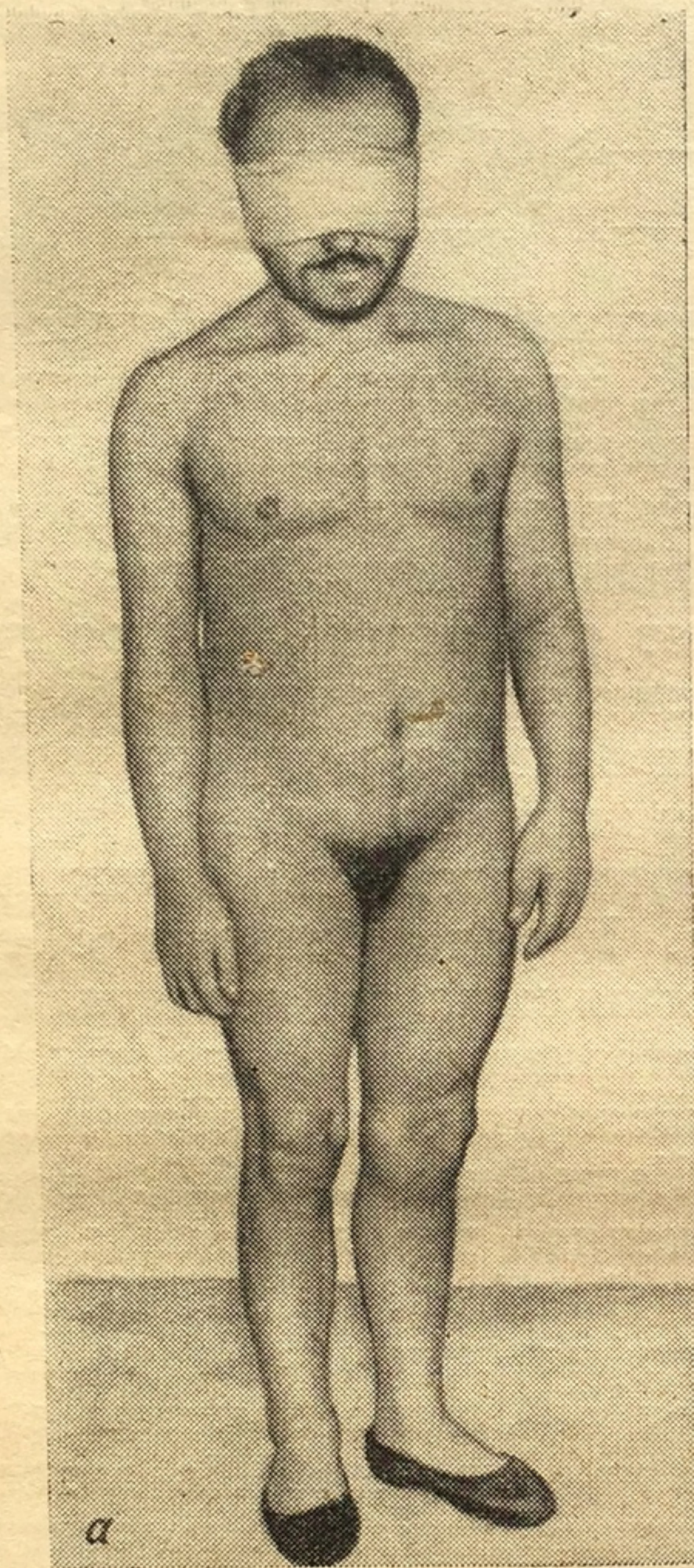




не было ни  
 атомов. Ко-  
 ущественно  
 м исследо-  
 аменореей.  
 ых высокое  
 пигментные  
 — у 1, не-  
 — у 1, эпи-  
 3 конечно-  
 и большой  
 тензии вы-  
 рдца — у 2

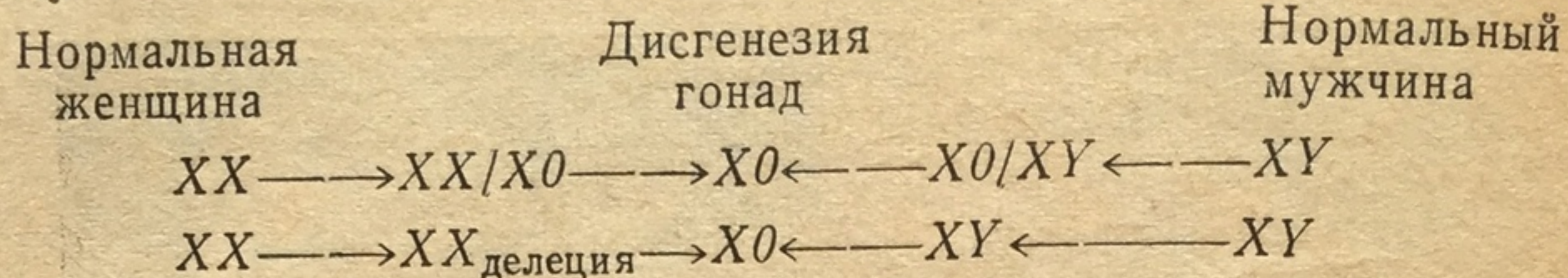
ет правиль-  
 существует  
 как в сто-  
 ых женщин.  
 омосомной  
 омы. В пер-  
 м больные  
 же к муж-  
 картина  
 —Тернера.  
 осомы чем  
 ые ближе  
 крана —  
 осомы со-  
 ого — Тер-  
 то он до-  
 У-хромо-  
 кулярные  
 ертрофия

ей гонад.  
 О/ХУ. С дет-  
 том возрасте  
 вихнуты под  
 мужскому типу.  
 нормальные  
 аротомии. На  
 на месте го-  
 дисгенетичным  
 — удаление  
 ие — волосы на  
 ии волосы на  
 чески и боль-  
 маточные кро-





клитора. Схематически указанная концепция представляется в следующем виде:



**Смешанная, или атипичная, дисгенезия гонад.** Существенно отличается клиника при смешанной, или атипичной, дисгенезии гонад (рис. 23, 24). При этом в брюшной полости с одной стороны имеется соединительнотканый рудимент гонады, а с другой дисгенетичное яичко. Такие больные обычно не имеют соматических аномалий, рост их бывает различным, клитор гипертрофирован. Наличие одного дисгенетичного яичка в брюшной полости не позволяет отнести таких больных в группу мужских псевдогермафродитов и приближает их к тем больным типичной дисгенезией гонад, у которых имеются элементы тестикулярной ткани и гипертрофия клитора. У ряда больных с такой патологией имелись лишь гипертрофия клитора, первичная аменорея и слабо развитые женские вторичные половые признаки, причем эти лица имели женский паспортный пол (Copen и др., 1961; Schuster, Motulsky, 1962; Willemse и др., 1962). В ряде случаев у девочек отмечена выраженная вирилизация с гипертрихозом и низким тембром голоса (Lambert, Netter, 1962; Turner и др., 1963). Иногда гипертрофия клитора и частичное срастание скротолабиальных складок отчетливо заметны с детства (Bergada и др., 1962a; Warkany и др., 1962), а в отдельных случаях таких больных считают мальчиками с гипоспадией (Ferguson-Smith, Johnston, 1960; Bloise и др., 1960). Яичко при смешанной дисгенезии гонад обычно почти нормального размера, семенные каналцы содержат недифференцированные или сертолиевы клетки, иногда — сперматогонии, но не сперматозоиды; у взрослых больных обычно имеются лейдиговские клетки, иногда обнаруживается семявыносящий проток. Во второй гонаде обычно обнаруживается лишь соединительная ткань, иногда напоминающая строю яичника, в отдельных случаях содержащая интерстициальные клетки. Очень редко тестикул расположен не в брюшной полости, а в паховом канале, и тогда отмечается более выраженная вирилизация со значительным срастанием скротолабиальных складок (Sohval, 1964), хотя у некоторых больных такое местоположение гонады вне брюшной полости и даже в толще половой губы сопровождалось не большей, чем обычно, вирилизацией (Atkins, Engel, 1962). Описано еще несколько вариантов синдрома (Grumbach и др., 1955; Jones, Scott, 1958; Bottura, Ferrari, 1962; Lamy и др., 1963b; Greenblatt и др., 1964). Всех их объединяет наличие с одной стороны дисгенетичного яичка, с другой — руди-

мента гонады. Им  
лице, вход в кото  
имеется со сторо



ткань органа — точн  
(Sohval, 1964). Име  
гонадобластомы (го  
1964a, b; Naidu и др.



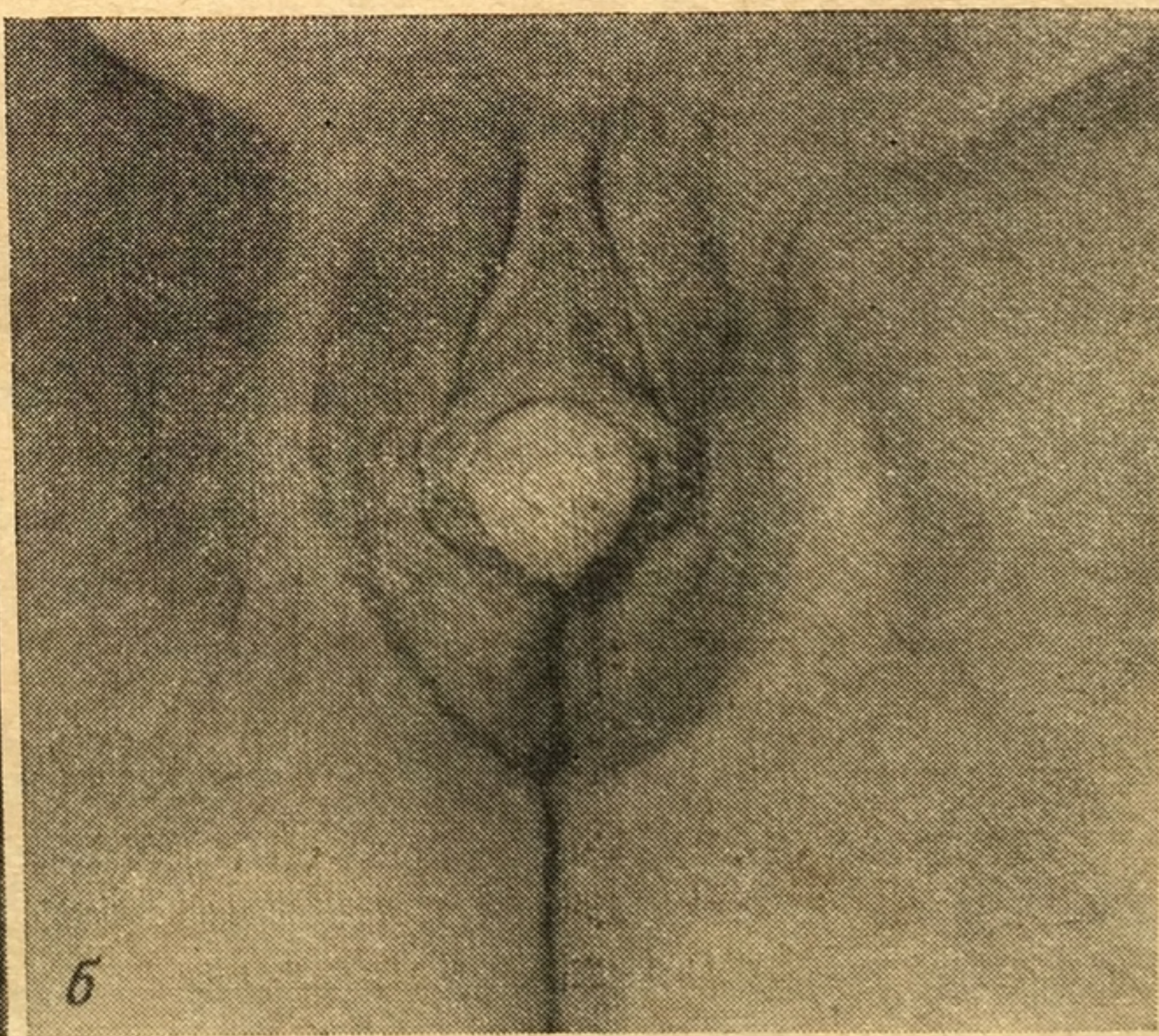
мента гонады. Имеется матка, иногда однорогая; трубы, влагалище, вход в которое иногда бывает суженным. Всегда труба имеется со стороны рудимента гонады, со стороны же яичка может быть либо труба, либо семявыносящий проток, либо они оба (Bergada и др., 1962a).

Особенностью данного варианта синдрома является частое развитие опухоли в дисгенетичном яичке; при этом, если в опухоль вовлечена вся



Рис. 24. Больная 23 лет со смешанной дисгенезией гонад.

Рост 177 см, вес 64 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип  $XU/XO$  с преобладанием  $XU$ . С 15 лет быстрый рост, вирилизация. Телосложение мужское, обширное оволосение по мужскому типу. Клитор длиной 4 см. Рентгенологически контурированы влагалище, матка и трубы, что подтверждено при лапаротомии. Произведена клиторэктомия. В брюшной полости слева рудимент гонады, справа — семенник  $5 \times 3 \times 3$  см, каналцы его выстланы только сертолиевым эпителием, местами запусевают, имеются скопления лейдиговских клеток. На этом фоне — малигнизированная семинома. Лечение — удаление гонады, сарколизин, затем — электроэпиляция лица, циклическая терапия эстрогенами.  
а — внешний вид больной; б — гениталии до операции.



ткань органа — точное происхождение ее установить не удастся (Sohval, 1964). Имеются сообщения о развитии у таких больных гонадобластомы (гоноцитомы III) (Overzier, 1964; Teter и др., 1964a, b; Naidu и др., 1965; Milcou и др., 1965), дисгерминомы



(Bain, Scott, 1965). Даже большая опухоль может быть гормонально неактивной (Sohval, 1964), но нередко она вырабатывает андрогены, и у таких больных возникает чрезвычайно выраженная вирилизация с резкой гипертрофией клитора, сильным оволосением по мужскому типу, мужским строением тела и т. д.

#### ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Выше было указано, что при единстве патогенеза различия в деталях его, зачастую еще не известные, приводят к значительным различиям в фенотипе и клинической картине заболевания. В связи с этим и дифференциальный диагноз проводится с различными заболеваниями.

При типичной картине дисгенезии гонад диагноз не представляет трудности в том случае, если имеются низкий рост, характерная форма грудной клетки, крыловидные складки на шее и т. д. Однако такие признаки встречаются в совокупности лишь у небольшой части больных. У большинства больных рост не выходит за пределы самых нижних вариантов нормы или чуть ниже его, отсутствуют выраженные соматические аномалии. Ввиду этого представляет трудность выделить этих больных из группы больных первичной аменореей иной этиологии. Диагнозу помогает определение полового хроматина. Если он отсутствует или если частота его в клетках значительно снижена — следует думать о кариотипе  $XO$  или мозаике с большим числом клеток  $XO$  ( $XO/XX$ ,  $XO/XX_1$  и др.). Наконец, внимательное рассмотрение величины полового хроматина может позволить диагностировать и кариотип  $XX_1$  во всех или части клеток. В то же время при характерной клинической картине нельзя отвергать подозрение на дисгенезию гонад на основании наличия полового хроматина. В таких случаях исследование кариотипа нередко выявляет хромосомную аномалию.

В этой связи следует напомнить, что ряд виднейших исследователей этого синдрома считает возможным ставить диагноз дисгенезии гонад даже при кариотипе  $XX$ .

Еще большие трудности возникают при «чистой» дисгенезии гонад, когда больные имеют нормальный или высокий рост и евнухоидные черты. В случае нормального кариотипа у таких больных следует думать о негенетической природе заболевания. В случае же, если половой хроматин отсутствует или снижена его частота, приходится проводить дифференциальный диагноз с некоторыми формами мужского псевдогермафродитизма. Клиническим диагностическим признаком является то, что при дисгенезии гонад имеются нормальной глубины влагалище и рудиментарная матка. При ложном мужском гермафродитизме влагалище очень короткое, слепое, иногда даже отсутствует,



матка также обычно отсутствует. Если гинекологический осмотр не дал решающих данных, помощь может оказать кариологическое исследование, выявляющее кариотип XY при мужском псевдогермафродитизме и кариотип XO при чистой дисгенезии гонад. В отдельных очень редких случаях, однако, бывает дисгенезия гонад и при кариотипе XY. При этом только операция с осмотром и исследованием гонад уточняет диагноз.

Больные дисгенезией гонад отличаются от больных гипопизарным нанизмом менее резкой задержкой роста и созревания скелета, отсутствием признаков гипотиреоза, характерных для гипопизарного нанизма, наличием соматических аномалий, высоким выделением гонадотропинов, а самое главное — наличием аномалий полового хроматина и кариотипа. Пневмогинекография также может помочь в диагностике дисгенезии гонад, так как показывает отсутствие теней в местах, характерных для яичников (М. И. Сантоцкий и др., 1963).

При смешанной дисгенезии гонад дифференциальный диагноз проводится в зависимости от клинической картины. Если имеется лишь небольшая гипертрофия клитора, дифференцировать приходится от мужского псевдогермафродитизма. Этот диагноз нетруден, так как при смешанной дисгенезии гонад всегда имеются влагалище, матка и трубы. Значительно труднее диагностика в случаях, если опухоль дисгенетического яичка образует избыток андрогенов. Больные с таким заболеванием крайне напоминают женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников — у них отмечаются резкий вирилизм, гипертрофия клитора, мужское телосложение. Дифференцировать такие заболевания, однако, несложно на основании лабораторных исследований: при смешанной дисгенезии гонад отсутствует половой хроматин, а выделение мочой 17-кетостероидов либо на верхней границе нормы, либо незначительно повышено; при врожденной гиперплазии коры надпочечников у женщин имеется половой хроматин, а выделение мочой 17-кетостероидов крайне высокое и успешно подавляется применением глюкокортикоидов.

Если при клинической картине, подозрительной на дисгенезию гонад, имеется некоторая феминизация, больные требуют тщательного обследования для исключения опухолей гонады. В таком случае подспорьем могут служить не только клинические данные — темпы феминизации, данные гинекологического исследования, но также результаты рентгенологического исследования, которые при эстрогенопродуцирующей опухоли гонады показывают увеличение костного возраста более быстрое, чем паспортного, так что за один календарный год больная может стать старше на четыре-пять лет костного возраста. Исследование выделения эстрогенов может не помочь диагнозу, так как обычно эстрогены выделяются в количестве не большем, чем



бывает у менструирующих женщин. Если у больной имеется доказанная хромосомная аномалия и феминизация, то следует считать показанной лапаротомию, так как вероятность наличия опухоли гонады несравненно больше, чем вероятность наличия созревающих фолликулов при дисгенезии гонад.

#### ЛЕЧЕНИЕ

При типичной форме дисгенезии гонад лечение направлено на усиление роста и на феминизацию больных. Бесплодие больных, конечно, неизлечимо. Для усиления роста используются обычно анаболические стероиды — например, метиландростендиол, метандростенолон (нандролон) в дозе 3—5—8 мг в день. Эта доза не вызывает маскулинизации и в то же время достаточна для анаболического эффекта. Следует отметить, что сообщения об успехе такой терапии весьма противоречивы. С одной стороны, у некоторых больных отмечен хороший успех: например, есть сообщение о увеличении роста в первый год лечения на 9,5 см, а на второй — на 3,7 см (Whitelaw и др., 1962), другие авторы отмечают успех такой терапии лишь у некоторых больных и полное отсутствие его и даже замедление роста у других (Blaim, 1964). Представляется, что влияние анаболических стероидов на рост в значительной мере определяется возрастом, в котором начато их применение. Так, если применение их начато в возрасте 10—11 лет, оно по времени может совпасть с некоторым естественным усилением роста в этот период, что ясно заметно при рассмотрении кривых роста некоторых больных, приведенных Lindsten (1963a). Если анаболические стероиды применены в другом возрасте, их эффект может быть меньше или отсутствовать. До настоящего времени в литературе нет доказательств успешного влияния анаболических стероидов на рост этих больных.

Мы не можем высказаться определенно об успехе терапии анаболическими стероидами. У одной больной, 14 лет, применение их дало рост за 2 года на 9 см; у трех других больных в течение 1—2 лет рост отмечался со скоростью 2,5—5 см в год, но обычно речь шла о больных, которые и до применения стероидов медленно росли. У другой больной, 14 лет, при применении анаболиков за год рост увеличился с исходных 130 см на 3 см, но за следующий год без лечения — также на 2,5 см. У 3 больных анаболики вообще не увеличили роста. Создается впечатление, что анаболики в небольшой мере усиливают рост лишь у наиболее низкорослых больных. Этот вопрос требует длительных наблюдений.

Равным образом это замечание относится и к применению гормона роста приматов при дисгенезии гонад. Отдельные сообщения говорят о том, что при дисгенезии гонад метаболиче-



ское влияние соматотропина такое же, как у здоровых лиц. Что же касается влияния соматотропина на рост при длительном его применении, то сообщений об успехе такой терапии крайне мало (Mahoney, 1961; цит. Almquist и др., 1963), а другие этого не подтверждают (Frassago и др., 1960).

В тех случаях, когда рост больных больше 142—145 см, а также при чистой дисгенезии гонад показано лечение эстрогенами. Эстрогены не влияют на темпы роста больных (Almqvist и др., 1963). Этим путем удастся вызвать выраженную феминизацию, сопровождающуюся увеличением молочных желез, матки, появлением маточных кровотечений. Можно либо сразу применять циклически эстрогены в расчете на появление первого кровеотделения после 3—5 циклов, либо вначале давать эстрогены непрерывно до появления первого кровеотделения, после чего перейти на циклическую терапию. При такой методике кровеотделение обычно наступает в первые 2—4 месяца. У наших больных оно обычно наступало через 1,5—3 месяца, у некоторых — через 4—5 месяцев, а у одной больной лишь через год.

При постоянном приеме эстрогенов ежедневная доза гормонов составляет 5000—10 000 ед., что соответствует 0,5—1 мг производных стибена (синэстрол, диэтилстильбестрол, октэстрол), 0,5—1 мг эстрадиола дипропионата или 0,05—0,1 мг этинилэстрадиола (микрофоллина). Можно применять индивидуально и более высокие дозы, но при этом у некоторых больных появляются неприятные тянущие боли в молочных железах; при появлении этих явлений дозу следует снизить.

Циклическая терапия может проводиться двумя путями. Можно применять эстрогены в указанной дозе в течение 18—20 дней в месяц, после чего отменить. Через 2—6 дней после отмены появляется кровеотделение, на 5—6-й день после его появления (к этому времени обычно оно кончается) возобновляют прием препарата.

При другом методе гормонотерапии после 18 дней приема эстрогенов назначается прогестин (прогестерон внутримышечно по 1,0 0,5% раствора, т. е. 5 мг в день, либо прегнин по 30—40 мг в день) на 7 дней, после чего следует перерыв. Кровеотделение обычно появляется через 2—5 дней после окончания приема прогестина, и через 5 дней после этого гормонотерапию возобновляют.

Встает вопрос: каков смысл гормонотерапии у больных с дисгенезией гонад? Прежде всего такое лечение, вполне вероятно, имеет биологический смысл, так как эстрогены приближают гормональный статус больных к естественному для женщин. Более того, как указано выше, при дисгенезии гонад под влиянием длительной сильной гонадотропной стимуляции нередко возникают опухоли рудиментарных гонад, и лечение



эстрогенами, подавляя гонадотропную функцию гипофиза, вероятно, имеет определенное профилактическое значение. Кроме того, такое лечение имеет чрезвычайно благоприятное психологическое значение, что отмечают и сами больные. Показателем этого является тот факт, что больные всегда применяют такую гормонотерапию, хотя с самого начала они информируются о бесперспективности ее в отношении ряда проявлений болезни (бесплодие, рост).

Из прочих методов лечения можно упомянуть хирургическое: пластические операции применяются для устранения резко выделяющихся складок кожи на шее.

При смешанной дисгенезии гонад с картиной вирилизации больные должны быть оперированы, у них следует удалять не только явно заметную тестикулярную ткань с одной стороны, но также и рудиментарную гонаду с другой. После этого уже через несколько недель больные начинают отмечать выпадение волос на теле. Если больные из-за выраженного гипертрихоза брились, то выпадения волос на лице ожидать не приходится, и таким больным показана косметическая эпиляция (лучше всего методом электролиза волосяных мешочков). В ближайшие недели после операции следует начать лечение эстрогенами. Поскольку у таких больных имеется матка, удается с помощью обычных доз эстрогенов вызывать циклические кровотоделения. Лечение исключительно благоприятно сказывается как на облике больных, так и на их самочувствии.

Особо следует упомянуть о необходимости операции при опухоли дисгенетичной гонады или даже при подозрении на опухоль. Если имеется опухоль, то следует удалить не только ее, но также и вторую рудиментарную гонаду, даже если она представляется только соединительнотканым тяжом.

Косметические операции на наружных гениталиях требуются в случаях гипертрофии клитора. В отдельных случаях у таких больных имеется сужение входа во влагалище, требующее также оперативного лечения.

#### СИНДРОМ ТЕРНЕРА У МУЖЧИН

Синдром, крайне сходный с синдромом Тернера, может иметь место у мужчин. При этом почти все больные низкого роста, с крыловидными складками на шее, вальгусной девиацией локтевых суставов, щитоподобной грудью с вдавлением тела грудины, отмечается легкая ранимость кожи. Пороки сердца и глаз встречаются чаще, чем при дисгенезии гонад, нередко наблюдается и умственная отсталость; иногда бывает врожденная глухота, разный цвет радужек (гетерохромия) (Steiker и др., 1961; Schoen, 1965). Значительно хуже исследована тестикулярная функция у таких больных. Анализ опубли-



кованных в литературе 48 случаев (Heller, 1965) позволил выделить три формы: 1) полная анорхия и крайнее недоразвитие наружных гениталий; 2) малого размера яички, нередко крипторхизм. Гистологически отмечается отсутствие герминативных элементов семенных канальцев, нормальное количество сертолиевых клеток; иногда канальцы очень малы и недоразвиты, имеется разрастание соединительной ткани. Интерстициальные клетки нередко гиперплазированы (Futterweit и др., 1961; Schoen, 1965), но иногда отсутствуют (Morishima, Grumbach, 1961), андрогенная функция яичек резко нарушена, так что у больных не наступает вирилизации, а введение гонадотропинов не повышает экскреции андрогенов яичками; 3) яички морфологически нормальны.

Хотя в подавляющем большинстве случаев у больных имеется кариотип XY, но описаны больные с кариотипом XO/XY (Ross и др., 1965; Gripenberg и др., 1965), Xx/XxY (Heller, 1965), XO/XY/XYY (Schoen, 1965). Во всех случаях заболевания ведет к первичной недостаточности гонад, и поэтому выделение гонадотропинов повышено.

Лечение больных андрогенами оказывается весьма эффективным в отношении вирилизации, но не излечивает от бесплодия.



## 5 ГЛАВА

### ДИСГЕНЕЗИЯ СЕМЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Это заболевание было впервые описано в 1942 г. Klinefelter и др. как синдром, характерный гинекомастией, отсутствием сперматогенеза без нарушений со стороны лейдиговских клеток и повышенным выделением фолликулостимулирующего гормона. Авторы объяснили последний факт отсутствием тормозящего влияния на продукцию гонадотропинов со стороны какого-то продукта, вырабатываемого сертолиевыми клетками (они назвали его X-гормоном). Представление авторов о механизме развития синдрома было позднее подтверждено экспериментальными данными Nissim (1957), который у мышей повреждал семенные каналцы нитрофуразоном. Это вело к повышению гонадотропной функции гипофиза, что в свою очередь проявлялось в увеличении числа интерстициальных клеток в яичках. Морфологические изменения при синдроме, названном именем Клайнфельтера, как было установлено (Nelson, Heller, 1945), заключались в фиброзе семенных каналцев, увеличении числа лейдиговских клеток и азооспермии. В 1956 г. было обнаружено, что у многих больных с этим синдромом имеется половой хроматин (Bradbury и др., 1956; Plunkett, Barr, 1956a, b; Jackson и др., 1956; Sohval, 1956). В связи с этим встал вопрос о подразделении синдрома на две группы. В одну включены лица, не имеющие полового хроматина, в другую — имеющие его. Все это крайне запутало терминологию. Клинически единый синдром оказался патогенетически состоящим из двух различных синдромов. Один из них (у лиц с половым хроматином) имеет своей причиной хромосомную аномалию, другой (у лиц без полового хроматина) заключается в первичной недостаточности гонад иного происхождения. Nelson (1956) назвал эти состояния соответственно истинным и ложным синдромом Клайнфельтера. Поскольку половой хрома-

тин в 1942 г. еще  
утверждение, что  
истинный синдром  
семенных каналцев  
по себе правильно  
лишь описывает  
возрасте больных  
жение — называть  
(Stewart, 1959a) —  
(Witschi и др., 1959)  
ских соображений  
зывают, что до на  
левания, которое  
и тем самым отли  
можно, таким опи  
лишней X-хромосо  
факт наличия лиш  
X-хромосом) неиз  
картине.

В подавляюще  
мсомной аномали  
Как видно, зн  
ставляет собой м  
относится к карио  
нерасхождении х  
незе. Частоту то  
если бы можно  
определить, чьей  
дая X-хромосома  
как  $X^m$ , а отцо  
 $X^mX^rY$  мог возни  
мейотическом де  
возникнуть толь  
ском делении у  
при нерасхожде  
маркеров X-хром  
цветовая слепот  
мальное зрение  
вой слепотой, —  
матери. Чаше  
у матери ( $Fr\bar{O}$ )  
имели группу  
что все четыре  
у одной из м  
(Lewis и др.,



тин в 1942 г. еще не определялся, совершенно бездоказательно утверждение, что Клайнфельтер и др. имели в виду именно истинный синдром. Широко применяемое название «дисгенезия семенных канальцев» избегает употребления имени, что само по себе правильно, но не уточняет рамки заболевания, так как лишь описывает гистологическую картину яичек, не во всяком возрасте больных заметную и неспецифичную. Другое предложение — называть заболевание медуллярной дисгенезией гонад (Stewart, 1959a) — не более точно. Термин «псевдомужчины» (Witschi и др., 1957), очевидно, неприемлем из деонтологических соображений. Все эти разногласия в терминологии показывают, что до настоящего времени не создано названия заболевания, которое указывало бы на генетическую его природу и тем самым отличало от других форм дисгенезий яичек. Возможно, таким описательным термином мог бы быть синдром лишней X-хромосомы у фенотипического мужчины, так как сам факт наличия лишней X-хромосомы (или нескольких лишних X-хромосом) неизбежно ведет к определенной патологической картине.

#### ГЕНЕТИКА

В подавляющем большинстве случаев синдром связан с хромосомной аномалией (табл. 6).

Как видно, значительное число вариантов кариотипа представляет собой мозаики, но все же основная масса больных относится к кариотипу XXУ. Такой кариотип мог возникнуть при нерасхождении хромосом как в оогенезе, так и в сперматогенезе. Частоту того или другого можно было бы рассчитать, если бы можно было в большом числе случаев по маркерам определить, чьей — отцовской или материнской — является каждая X-хромосома. Если обозначить материнскую X-хромосому как  $X^m$ , а отцовскую — как  $X^p$ , то очевидно, что кариотип  $X^mX^pY$  мог возникнуть только при нерасхождении при втором мейотическом делении у отца, а зигота XXУ, естественно, может возникнуть только при нерасхождении при первом мейотическом делении у отца. Кариотип  $X^mX^mY$  мог возникнуть только при нерасхождении у матери. К сожалению, число известных маркеров X-хромосомы весьма невелико. Одним из них является цветовая слепота. Если, например, отец больного имеет нормальное зрение, а больной с кариотипом XXУ страдает цветовой слепотой, — ясно, что обе свои X-хромосомы он получил от матери. Чаще всего нерасхождение действительно имеет место у матери (Frøland, 1964). Так, двое больных кариотипа XXXXУ имели группу крови  $Xg(a-)$ , а их отцы были  $Xg(a+)$  — ясно, что все четыре X-хромосомы больные получили от матерей. У одной из матерей было два тельца полового хроматина (Lewis и др., 1964). В отдельных случаях нерасхождение, как



Таблица 3

## Половой хроматин и кариотип у больных синдромом дисгенезии семенных канальцев

Половой хроматин	Кариотип	Авторы
—	XY	Court Brown и др., 1960
—	XYY	Hustinx, Olphen. 1963
— или +	XY/XXY	Maclean и др., 1964
—	XO/XY/XXY	Maclean и др., 1962
—	XxY/Xx/XY	Valencia и др., 1964
+	XXY	Ford и др., 1959a; Jacobs, Strong, 1959
+	XX	Strauch и др., 1965, Lindsten и др., 1966
+	XXYY	Muldal, Ockey, 1960; Carr и др., 1961b
+	XX/XXY	Ford и др., 1959c
+	XXxY/XXY	Crawford, 1961
+	XY/XXY/XXYY	Maclean и др., 1962
+	XXYY/XXY	Bergman и др., 1963
+	XY/XXY/XXXYY	Mac Sween, 1965
++	XXXYY	Ferguson-Smith и др., 1960a; Carr и др., 1961c
+/+++	XY/XXY/XXxY	Hsu и др., 1966
+++	XXXYY	Bray, Sr. Ann Josephine, 1963
+++	XX/XXY/?	Crooke, Hayward, 1960
+++	XXXXYY	Fraccaro и др., 1960a; Miller и др., 1961
+++	XXXXY/XXXXXY	Lamy и др., 1963b
+++	XXXXX/XXXXXY	Buckton; цит. по Ashley, 1962
+++	XXXXY/XXXXXY/XXXXXXY	Anders и др., 1960

доказано, имело место у отца: у одного больного это доказано на основании изучения наследования пигментного ретинита (Nagy и др., 1965); в другом случае больной XXY имел группу крови Xg (a+), а мать его была Xg (a—). Ясно, что одну из X-хромосом он должен был получить от отца, как и единственную Y-хромосому (Frøland и др., 1963). Выяснено, что влияние возраста матери на частоту возникновения синдрома дисгенезии семенных канальцев у сына относительно невелико (Penrose, 1961), но все же имеется связь между возрастом матери и вероятностью нерасхождения у нее хромосом. Так, из 5 больных, у которых с помощью маркеров удалось установить происхождение X-хромосом при кариотипе XXY, у двух больных с кариотипом X<sup>m</sup>X<sup>m</sup>Y возраст матери был 39 и 41 год, а у 3 больных при кариотипе X<sup>m</sup>X<sup>p</sup>Y — 17, 25 и 27 лет (Ferguson-Smith и др., 1964b).

При рассмотрении влияния возраста матери на возникновение синдрома Penrose (1964b) обнаружил, что в контрольной



группе населения 100% принадлежит фактору А, а средний возраст матери при рождении ребенка 28,1 года. При синдроме Дауна (трисомия по 21 паре хромосом) средний возраст матери 35,1 года, фактор А служит причиной в 29% случаев, а фактор В, определяемый возрастом матери, — в 71%. При рождении же ребенка ХХУ, на основании 120 наблюдений, средний возраст матери 32,6 года и относительный вес фактора А — 45% и фактора В — 55%. По мнению автора, общая частота кариотипа ХХУ, зависящего от фактора А, составляет 0,9:1000, а от фактора В — 1,2:1000. Как видно, роль возраста матери не так отчетлива, как при синдроме Дауна, но все же несомненна.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Наилучшие представления о частоте синдрома дает определение числа хроматинположительных мальчиков среди новорожденных. Согласно данным, основанным на многих тысячах наблюдений (Moore, 1959; Bergemann, 1961; Wiesli, 1962; Naik, Shah, 1962; Maclean и др., 1964; Marden и др., 1964; А. М. Пономаренко, 1965), эта частота равна примерно 1,79:1000. Из этих лиц примерно половина приходится на мальчиков с кариотипом ХУ/ХХУ, и таким образом, частота лиц кариотипа ХХУ среди мальчиков равна примерно 0,1%. В первые дни после рождения гибель хроматинположительных мальчиков учащена (Maclean и др., 1964).

При обследовании 7310 больных, поступивших в общую больницу по поводу различных заболеваний (переломы, абсцессы, инфаркт миокарда и др.), среди которых примерно половину составляли мужчины, кариотип ХХУ встретился 7 раз, а среди не выборочно исследованных 942 мужчин из общего населения — 6 раз (частота 6,36:1000) (Baikie и др., 1966). Эта частота значительно выше обнаруженной другими авторами.

Многочисленные исследования показывают частоту мужчин с наличием полового хроматина среди определенных групп населения. При этом нужно учесть, что случайные факторы могут играть существенную роль в оценке. Так, при осмотре рекрутов среди призываемых в авиацию США были обнаружены 2:1000 хроматинположительных мужчин, а среди призываемых в другие войска — почти в 10 раз реже (Kaplan, Norfleet, 1961). Среди умственно отсталых мужчин, находящихся в специальных лечебных учреждениях, таких больных было 8,1:1000 (Prader и др., 1958a, b; Mosier и др., 1960; Breakey, 1961; Israelson, Taylor, 1961; Hamerton и др., 1962; Maclean и др., 1962), а по суммарным данным А. М. Пономаренко (1965b) даже 10,5:1000. В подавляющем большинстве это лица с кариотипом ХХУ, так как частота лиц с кариотипом ХУ/ХХУ



среди этих больных была не выше, чем среди новорожденных (Maclean и др., 1964). Среди 5177 больных в психиатрических больницах (Hamerton и др., 1962; Maclean и др., 1962) частота хроматинположительных мужчин была 5,4:1000. Следует отметить, что между степенью умственной отсталости и частотой хроматинположительных мужчин имеется обратное соотношение — при умеренной степени отсталости частота равна примерно 1%, при резкой отсталости — 0,5%, а при идиотии — еще значительно ниже (Miller, 1964). Таким образом, при этом синдроме резкое снижение интеллекта нехарактерно. Среди лиц со сниженным интеллектом и агрессивным поведением частота хроматинположительных лиц составила 21:942 (22:1000), и среди этих лиц 12 имели кариотип ХХУ, 7 — ХХУУ и 2 — ХХУ/ХУ (Casey и др., 1966).

По сводным данным ряда исследований (Breakey, 1961; Maclean и др., 1962; Forssman, Lambert, 1963; Raphael, Shaw, 1963; Miller, 1964), среди всех больных мужчин в психиатрических стационарах лица с половым хроматином составляют 10:1000, больные с двумя тельцами хроматина — 1,5:1000 и с тремя тельцами — 0,5:1000.

Резко учащена дисгенезия семенных канальцев при мужском бесплодии. По данным Ferguson-Smith и др. (1957), 3% таких больных являются хроматинположительными, а из 91 больного азооспермией или тяжелой олигозооспермией 10 лиц имели половой хроматин. Kjessler (1965) среди 130 бесплодных мужчин нашел 2 лиц кариотипа ХХУ, 2 — ХУ/ХХУ и одного — Х0/ХУ/Хх/ХхУ.

#### ПАТОГЕНЕЗ

Существует разделение синдрома Клайнфельтера на три группы (Ferguson-Smith и др., 1957; Ferguson-Smith, 1963):

1) Хроматинотрицательные с постпубертатной атрофией тестикул. В прошлом анамнестически не удается установить повреждения яичек, но они имеют вид поврежденных — гиалиноз канальцев, лишенных эпителия, обилие в них эластической ткани, перитубулярный фиброз, скопления лейдиговских клеток. Генетический характер аномалии показан наличием в одной семье 9 больных мужчин из 10 с передачей связанного с полом рецессива (через мать).

2) Хроматинотрицательные больные с отсутствием герминативных элементов — в канальцах есть только сертолиевы клетки, гиалиноз канальцев бывает редко, периканальцевого фиброза нет. Гиперплазия лейдиговских клеток.

3) Хроматинположительные больные с предпубертатной атрофией тестикул. В яичках мало или совсем нет зародышевых клеток. В предпубертатный период повышение гонадотро-



пинов ведет к гиалинозу канальцев, полностью отсутствуют эластические волокна. Гиперплазия лейдиговских клеток.

Соотношение этих типов заболевания является еще предметом дискуссии. В типичных клинических случаях не обнаруживалось различий между хроматинположительными и хроматинотрицательными больными (Chapelle, Hortling, 1963), да и гистологически в таких случаях яички имеют одинаковую картину (Riviere и др., 1964).

В связи с этим встает вопрос о правомочности включения в данную нозологическую единицу лиц с кариотипом ХУ. Видимо, в ряде случаев у больных имеется хромосомная мозаика, не распознаваемая при обычном однократном исследовании. Возможна и географическая мозаика, с различным хромосомным составом разных тканей. Строго говоря, нельзя исключить того, что при типичной клинической картине может быть нормальный кариотип ХУ и отсутствие полового хроматина в буккальном эпителии и кариотип ХХУ с наличием полового хроматина в яичках или отдельных их клеточных элементах. Следует, однако, отметить, что вопрос об отнесении больного в группу синдрома дисгенезии семенных канальцев при отсутствии полового хроматина возникает нечасто. В подавляющем большинстве случаев половой хроматин у больных имеется.

До настоящего времени не выяснено, почему излишние Х-хромосомы приводят к патологии. Следует предположить либо повреждающее их действие уже в первые дни жизни, когда инактивации лишних Х-хромосом еще не произошло, либо вредное влияние излишнего активного генетического материала Х-хромосом, — как выше указывалось, есть веские данные в пользу того, что не вся Х-хромосома подвергается инактивации. Во всяком случае, при дисгенезии семенных канальцев речь идет именно о патологии гонад, а не зародышевых элементов. Последние представляются нормальными, а постепенная их гибель может быть связана с неблагоприятным окружением в семенных канальцах. Интерстициальные клетки при этом не страдают. Не страдает и выработка инкретов эмбриональными яичками, поэтому во всех случаях формируются эпидидимис, семявыносящий проток, семенные пузырьки, предстательная железа и т. д. Более выраженные поражения (крипторхизм и др.) бывают значительно реже. Во всех случаях отсутствуют матка, трубы, влагалище. Половой член нормальной величины у большинства больных. Все указанные выше этапы патогенеза представляются несомненными. Однако дальше возникают вопросы, не нашедшие до настоящего времени своего объяснения. Мы не знаем, какие хромосомы ответственны за нормальный стероидогенез в яичках, но он определенно нарушен при дисгенезии семенных канальцев. Поскольку стероидогенез происходит в лейдиговских клетках, ясно, что их



морфологически нормальное состояние еще не отражает нормального состояния происходящих в них процессов стероидогенеза.

Важным и частым симптомом заболевания является гинекомастия, отражающая повышенное образование эстрогенов лейдиговскими клетками. Доказательством этого является влияние хорионического гонадотропина, иногда напрасно применяемого таким больным. У одного из наблюдавшихся нами больных в возрасте 24 лет имелась минимальная гинекомастия, но она настолько усилилась за один месяц применения хориогонина, назначенного неспециалистом, что потребовалась мастэктомия. Имеются подобные сообщения и в литературе (Leon и др., 1959). Биохимический механизм такого предпочтительного образования эстрогенов, а не андрогенов не выяснен.

Второй важный вопрос касается периферической чувствительности к гормонам. Характер оволосения у больных в большинстве случаев по женскому типу. Растительность на лице скудная или совершенно отсутствует. Эти дефекты не объясняются недостатком андрогенов, так как введение экзогенных андрогенов даже в огромных дозах нередко совершенно не увеличивает растительности на лице и по белой линии (Johnsen, 1962), хотя такие же дозы, примененные у женщин, закономерно вызывают гипертрихоз. Эти наблюдения ставят вопрос о роли патологического кариотипа в реакции клетки на нормальные гормональные воздействия и о генетически обусловленной периферической нечувствительности или измененной чувствительности к гормонам.

Поражения тестикул бурно прогрессируют в пубертатный период. Это можно связать с повышенным образованием гонадотропинов, не сдерживаемым нормальным инкретом яичек. Во всяком случае, у большинства больных является правилом высокое выделение мочой гонадотропинов (Klinefelter и др., 1942; Heller, Nelson, 1945; Klotz, Bydlowski, 1960) в постпубертатный период; в препубертатный же оно является нормальным (Bunge, Bradbury, 1957). Возможно, имеется некое качественное отличие выделяемого больными гонадотропина от менопаузального. Об этом говорят опыты Brown (1960), который определял гонадотропную активность по увеличению веса матки и раскрытию влагалища у инфантильных мышей. Гонадотропины мочи менопаузальных женщин были одинаково активны по обоим тестам, а гонадотропины мочи больных синдромом Клайнфельтера были гораздо более активны в отношении веса матки, чем в отношении раскрытия влагалища мышей.

Изучалось выделение стероидных гормонов в ответ на применение хорионического гонадотропина. Имелись как данные о повышении выделения 17-кетостероидов и эстрогенов (Leon



и др., 1959), так и данные об отсутствии такого повышения (Klotz, Bydlowski, 1960; Decourt и др., 1961). Значительная часть 17-кетостероидов у больных — надпочечникового происхождения, и выделение их падает еще сильнее, чем в норме, при применении дексаметазона (Decourt и др., 1961). Проявлением снижения андрогенной функции яичек является сниженное содержание тестостерона в плазме крови и сниженное выделение тестостерона — глюкуронида мочой (Sebaoun и др., 1965; Lipsett и др., 1965). Снижение секреции андрогенов может способствовать снижению инактивации эстрогенов, что вместе с повышенной секрецией эстрогенов является причиной развития гинекомастии (Okano и др., 1963).

Хорошо изучена патологическая морфология синдрома.

Первоначальные наблюдения Klinefelter и др. (1942) показали уменьшение яичек в размерах, склероз и гиалиноз семенных канальцев, увеличение числа лейдиговских клеток. Последующие наблюдения над больными с половым хроматином показали сперматогенез до стадии вторичных сперматоцитов и сперматид (Bunge, Bradbury, 1956; Ferguson-Smith, 1958), а в отдельных случаях даже до сперматозоидов (Ferguson-Smith, Munro, 1958). Но количество семенных канальцев, в которых происходит сперматогенез, очень мало, так что при биопсии яичек, а не при серийных срезах их таких участков можно вообще не обнаружить (Ashley, 1962). Выделение сперматозоидов в эякулят бывает нечасто, так что подавляющее большинство больных страдает азооспермией, и лишь немногие — выраженной олигозооспермией.

Ряд исследователей изучал состояние яичек в предпубертатном периоде. У мальчика 10 лет Bunge, Bradbury (1957) не нашли фиброза периканальцевой ткани и увеличения числа лейдиговских клеток; в канальцах содержалось много крупных зародышевых клеток с круглыми ядрами без митозов и большим количеством цитоплазмы; в некоторых канальцах в центре, окруженные зоной поддерживающих клеток, имелись отдельные очень большие клетки (60—120 мк в диаметре), очень напоминавшие незрелые яйцеклетки. Siebenmann, Prader (1958) у мальчика 11 лет обнаружили неправильные по форме канальцы с нормальными сперматогониями и нормальным числом лейдиговских клеток. У мальчика же 13 лет большая часть канальцев была нормальной, но в некоторых уже был гиалиноз; количество сперматогоний было уменьшено во всех канальцах, а количество лейдиговских клеток было нормальным. По данным Ferguson-Smith (1959), из 8 мальчиков 7—12 лет у одного зародышевых клеток вообще не было обнаружено, у остальных сперматогонии были в 5—20% канальцев (в норме — в 80—90%), у мальчика 12 лет уже началась гиалинизация канальцев. Гиперплазии лейдиговских клеток не было ни у кого.



Как видно, гистологическая картина может быть различной в зависимости от возраста. Не одинакова она и у взрослых больных. Так, в одном случае вообще не были видны семенные канальцы, и во всем препарате были лишь лейдиговские клетки (Ashley, 1962). В другом случае, напротив, не было гиперплазии лейдиговских клеток (Augustine, Jaworski, 1958). В пубертатный период происходят резкие изменения структуры яичек — в основном потеря зародышевых клеток с последующим склерозом семенных канальцев. Реакция, протекающая в виде гиалиноза, не является специфичной для дисгенезии семенных канальцев — она бывает также при введении больших доз эстрогенов, после орхита при паротите, после облучения мошонки (Ashley, 1962). Наиболее характерной и специфичной чертой является гиперплазия лейдиговских клеток, отражающая повышенную гонадотропную функцию гипофиза, но и она бывает не всегда. Вполне возможно, что и более широкие изменения также объясняются воздействием гонадотропинов — так, при введении нормальным мужчинам хорионического гонадотропина Maddock, Nelson (1952) обнаружили не только гиперплазию лейдиговских клеток, но и повреждение семенных канальцев.

При клинической картине синдрома Клайнфельтера у лиц без полового хроматина отмечена диффузная гиперплазия лейдиговских клеток и менее выраженный фиброз канальцев, а при наличии полового хроматина фиброз выражен, и лейдиговские клетки расположены крупными скоплениями (Ferguson-Smith и др., 1957), из чего делается вывод о различии в патогенезе этих двух форм синдрома.

#### КЛИНИКА

При первом описании синдрома (Klinefelter и др., 1942) было отмечено, что у всех 9 больных имелась выраженная гинекомастия, яички были весьма малы (средний размер  $1,5 \times 1,0 \times 0,5$  см), лишь у одного из 9 больных были клинические признаки, указывавшие на недостаточность продукции андрогенов лейдиговскими клетками, у остальных была явная вирилизация в постпубертатный период. Последующие наблюдения подтвердили в основном эти данные, но с существенными уточнениями. Так, по данным Stewart и др. (1959), основанным на исследовании 16 больных, нередко имелись евнухоидные пропорции тела; явно была недостаточная маскулинизация, и больные брились значительно реже, чем здоровые лица; предстательная железа была явно уменьшена. В то же время бывали больные с низким голосом, хорошо развитым мужским оволосением, хорошей мышечной силой, нормальным мужским



телосложением, так что единственной жалобой их являлась гинекомастия (Stewart и др., 1958; Ferrier, 1965). Нередким следствием недостаточного образования андрогенов является остеопороз, который Nowakowski и др. (1959) нашли у 13 больных из 40.

Клинические проявления синдрома зависят от возраста. В предпубертатном периоде обычно отсутствуют какие-либо аномалии, нет гинекомастии, и ввиду этого диагноз ставится либо при наличии психического дефекта, либо при массовом исследовании полового хроматина (Prader и др., 1958a, b). Позднее, в пубертатный период, отмечается явное отставание появления вторичных половых признаков, одновременно становится заметной гинекомастия.

Наиболее частым симптомом, приводящим большинство больных к врачу, является бесплодие, и исследование устанавливает азооспермию и олигозооспермию. До недавнего времени не было ни одного сообщения о достоверном рождении детей у таких больных, хотя при биопсии яичек в ряде случаев отмечался умеренный сперматогенез и обнаруживались зрелые сперматозоиды (Steinberger и др., 1965). Можно предположить, что в начале пубертатного периода сперматозоиды образуются, но потом гибнут, — описан больной, у которого в 15 лет имелся сперматогенез, а в 21 год был уже гинекомастия (Raboch, Bleha, 1960). В литературе есть указания на то, что больные сообщали о наличии у них детей (Kaplan и др., 1963), но генетические исследования, включая определение ряда групп крови, либо не проводились, либо показывали как раз невозможность того, чтобы больные были отцами этих детей (Leppox, 1963). Следует указать еще раз на возможность хромосомной мозаики, не выявляемой при исследовании одной ткани. Вполне можно предположить, что при мозаике XY/XXY с преобладанием клона клеток XY поражение яичек может быть небольшим, и сперматогенез сохранится. Все же в подавляющем большинстве случаев сперматогенез отсутствует.

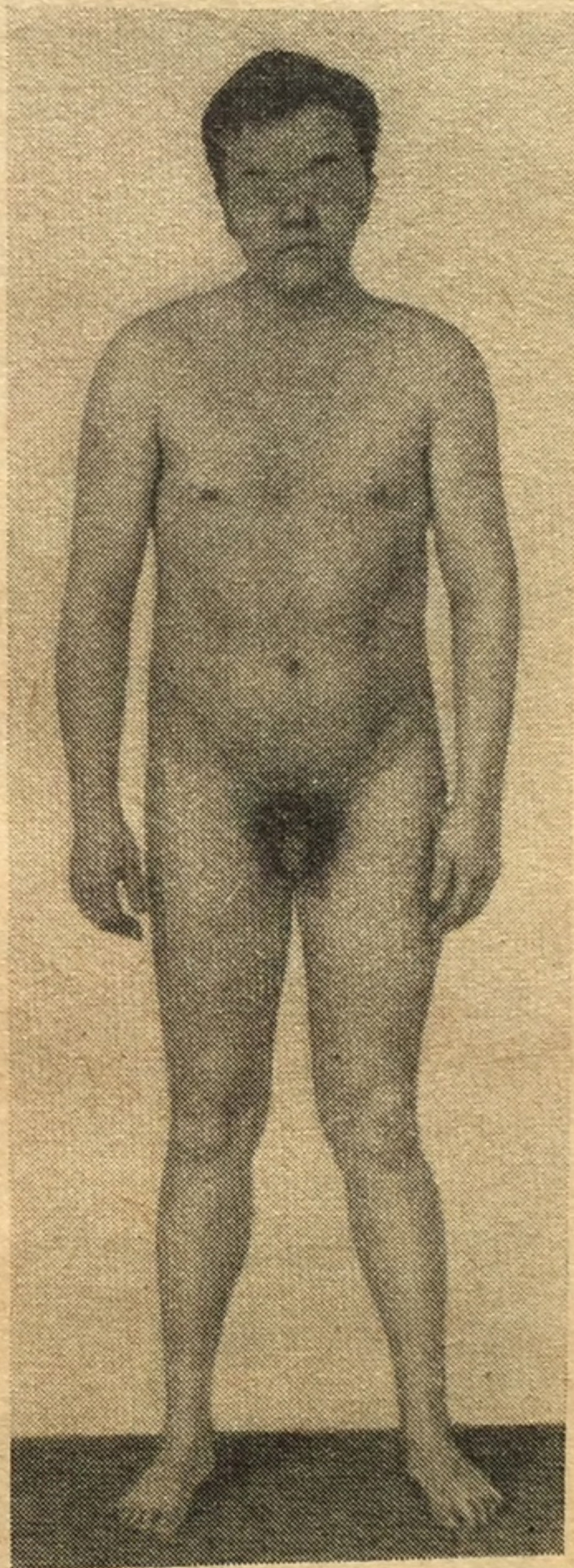
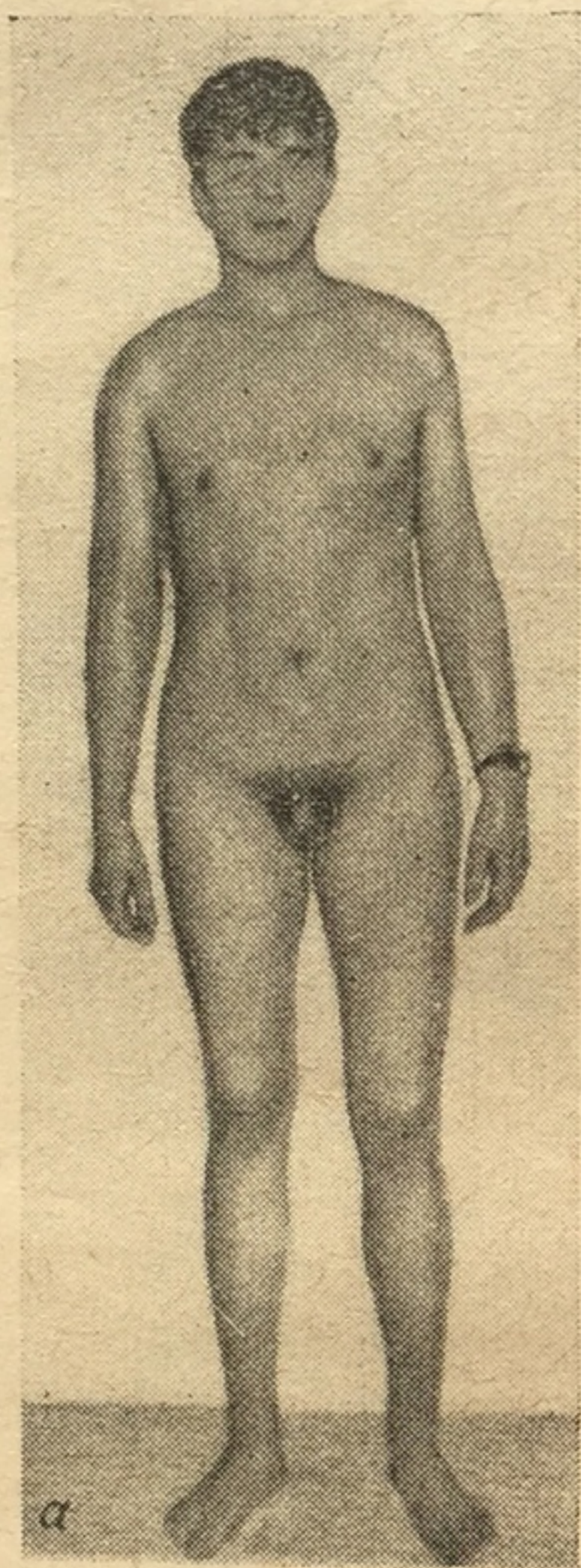


Рис. 25. Больной 27 лет с дисгенезией семенных канальцев.

Рост 181 см, вес 80 кг. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XXУ. Азооспермия, оволосение на лобке по женскому типу, на лице растительности нет. Гинекомастия (оперирован). Половой член 7 см, яички плотные, длина их 1,5 см. Потенция нормальная.



Другой очень частой жалобой больных является гинекомастия. Она бывает не у всех больных, и выраженность ее весьма различна — от небольшой до весьма значительной, требующей мастэктомии.



Растительность у больных имеет ряд особенностей. Очень нередко она на лице почти отсутствует, так что больные совершенно не бреются. На лобке растительность обычно ограничена сверху горизонтальной линией, как у женщин. У некоторых больных, однако, растительность выражена по мужскому типу.

Больные обычно выше среднего роста, телосложение их несколько напоминает евнухоидное с длинными конечностями. Нередко у больных бывает ожирение; по характеру распределения жира эти больные также несколько напоминают женщин. В то же время, даже при явно недостаточной андрогении, голос у больных достаточно низкий и не напоминает голос евнухоидов.

Соматические аномалии у больных нечасты, хотя отмечаются чрезмерная подвижность суставов, вальгусная девиация

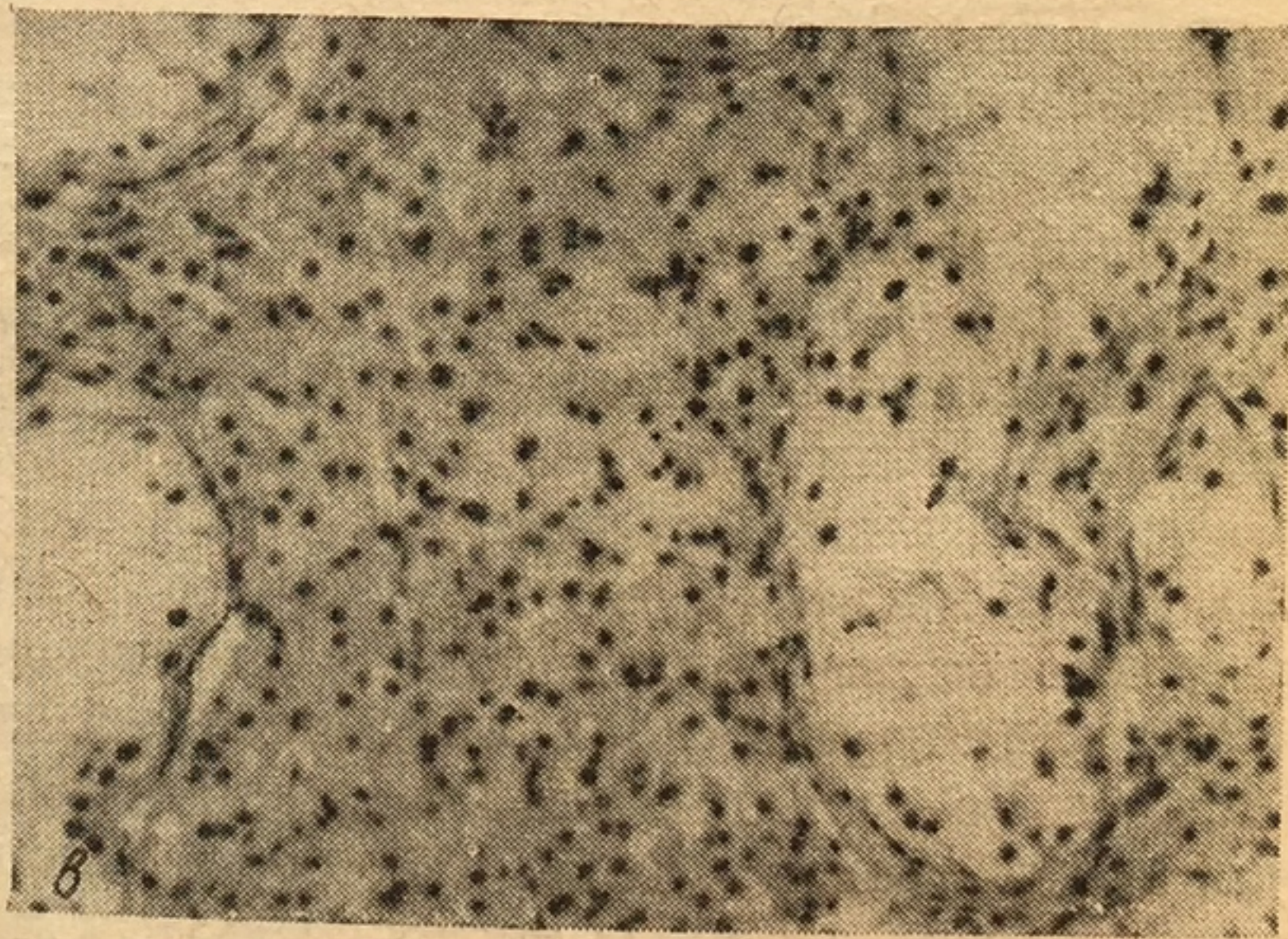
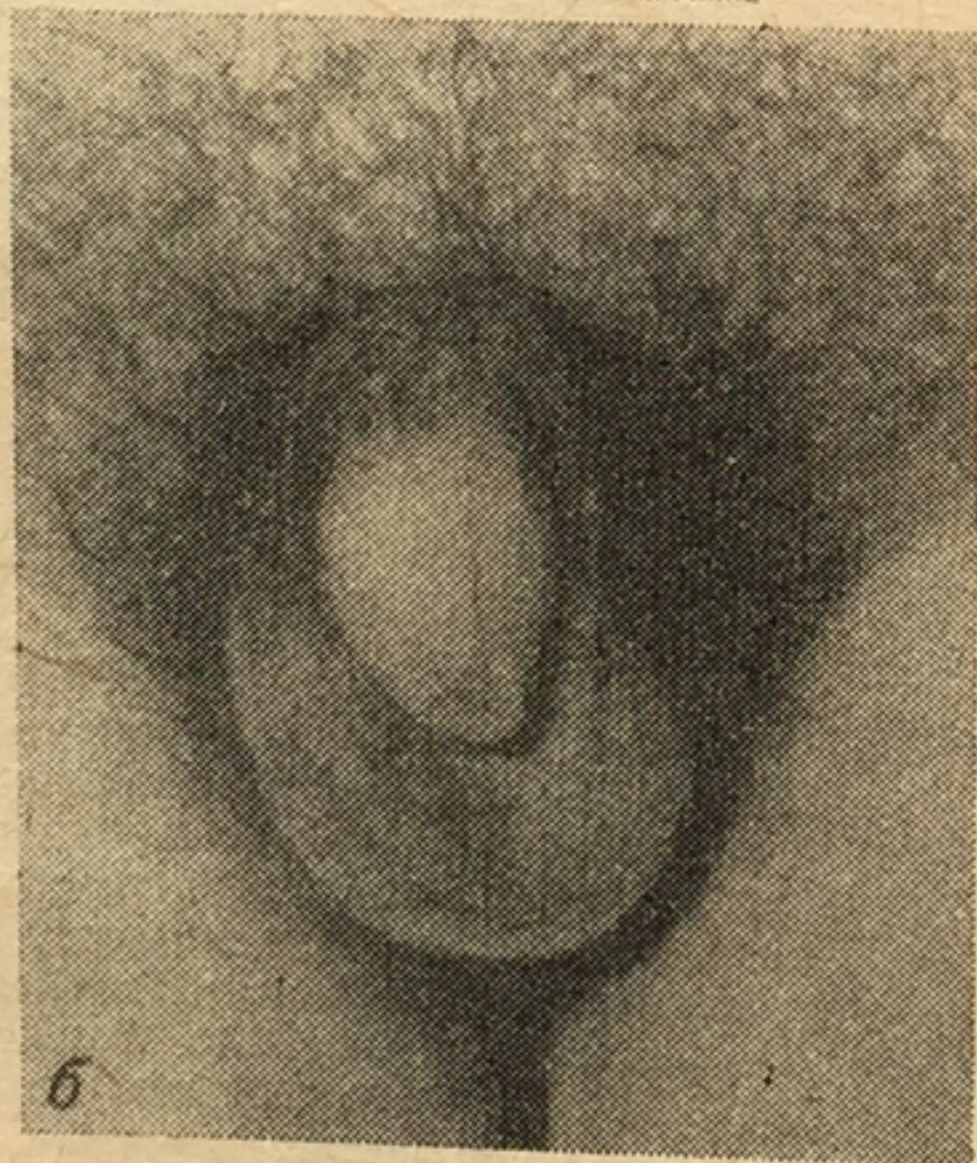


Рис. 26. Больной 19 лет с дисгенезией семенных канальцев. Рост 175 см, вес 72 кг. Половой хроматин имеется. Кариотип XXУ. Гинекомастия. Растительность на лице отсутствует, на лобке по женскому типу. Половой член длиной 4 см, мошонка нормально развита, яички очень малы (1 см), плотны. а — внешний вид; б — вид наружных гениталий; в — гистологические изменения яичка — резкое запустевание и гиалиноз семенных канальцев, отсутствие сперматогенеза, большое количество лейдиговских клеток.



локтевых и коленных суставов. Rohde (1964) нашел болезни легких (эмфизему, астматический бронхит и др.) у 10 из 29 больных.

Весьма различна потенция больных. Некоторые жалуются на крайне низкую потенцию, у других она удовлетворительна, а бывают больные даже с весьма высокой потенцией.

Состояние наружных половых органов бывает различным. Описаны отдельные случаи гипоспадии (Halbrecht, 1960; Klotz, Bydlowski, 1960; Gray, 1961) и крипторхизма, но это является скорее исключением. Обычно же наружные половые органы по строению нормальны. Половой член бывает как нормальной величины, так и несколько недоразвитым. Мошонка обычно достаточно хорошо развита, яички в ней легко определяются. Они резко уменьшены в размерах, обычно плотные, но в отдельных случаях яички при пальпации представляются мягкими. Поэтому плотность яичек не может рассматриваться как обязательный симптом заболевания.

Выделение 17-кетостероидов, прегнандиола и прегнантриола больными снижено. Интересно, что нередко снижено и выделение эстрогенов (Giorgi, Sommerville, 1963), так что, возможно, преобладание эстрогенных эффектов зависит от еще большего снижения образования андрогенов.

Обширные исследования проведены Raboch (1964) на 100 хроматинположительных больных. У 40 из них объем спермы был ниже 1,5 мл, у 60 — выше 1,5 мл. Длина яичек обычно была не более 2 см. У 99 больных имелась азооспермия, а у одного — олигозооспермия. У 94 больных длина полового члена была больше 6 см, у остальных — меньше. Гинекомастия была лишь у 25 больных. Оволосение по женскому типу было у 78 больных и по мужскому — у 22. Достаточное оволосение лица было лишь у 18 больных, незначительное — у 44 и крайне слабое — у 38. В целом нарушения были менее выражены у тех больных, у которых объем спермы был выше 1,5 мл, рост их также был нормальным. А рост больных с объемом спермы ниже 1,5 мл был выше среднего на 3,3 см за счет увеличения длины ног.

Из наблюдавшихся нами 14 хроматинположительных лиц 13—58 лет (в том числе 12 были 18—33 лет) среднего возраста 26,8 года у 11 была гинекомастия. Оволосение на лобке у 10 больных было по женскому типу, у 2 — даже такое оволосение было очень скудным, и лишь у 2 больных оволосение на лобке было по мужскому типу. Оволосение на лице было достаточным лишь у 3 больных, скудным — у 5 и отсутствовало полностью у 6. Интересно, что у 2 больных на лице имелись угри, в том числе у одного больного без растительности на лице. Вальгусная девиация локтевых суставов имелась у 2 больных.



Половой член у 10 больных был нормальной величины и у 4 уменьшен в размерах (менее 6 см). Яички были малы у всех больных, но при пальпации лишь у 10 представлялись плотными; у 3 они были мягкими на ощупь, а один больной страдал крипторхизмом. Аспермия была у 2 больных, азооспермия — у 6, прочие больные поллюций не имели и попыток жить половой жизнью не делали.

Рост больных был в среднем 174,9 см (от 169 до 181 см), что выше среднего. У одного больного было ожирение I степени и у одного — III степени, у прочих больных ожирения не отмечалось.

Значительное число исследований посвящено изучению психического состояния больных. О большой частоте хроматинположительных мужчин среди лиц, находящихся в психиатрических больницах, говорилось выше. В целом среди больных кариотипа XXУ нарушения встречаются нередко (Ferguson-Smith и др., 1957). Исследование, проведенное в ЧССР на 47 больных с кариотипом XXУ, обратившихся по поводу бесплодия, показало, что лишь 6 из них закончили среднюю школу и лишь 2 имели интеллект несколько выше среднего, — частота значительно ниже ожидаемой (Raboch, Širová, 1961). Это, однако, не означает, что все больные этим синдромом имеют невысокий интеллект.

Ashley (1962) правильно указывает на то, что у многих больных интеллект совершенно нормальный, как и успехи в трудовой деятельности.

Одним из наиболее существенных вопросов является соотношение между генотипом и фенотипом. В отношении синдрома дисгенезии семенных канальцев этот вопрос в определенной степени выяснен. Наиболее типичный, чаще всего встречающийся генотип XXУ, подтвержденный во многих работах (Ford и др., 1959; Leon и др., 1960; Nowakowski и др., 1960; Gray, 1961; Miller, 1962; Maclean и др., 1964, и др.), характерен прежде всего отсутствием сперматогенеза (исключения весьма редки), и примерно у 25% больных имеется умственная отсталость (Stewart, 1959; Raboch, Širová, 1961), хотя эти данные, по всей вероятности, сильно завышены.

Кариотип XX был найден в ядрах клеток крови, кожи и яичек при типичной картине синдрома (Strauch и др., 1965).

При кариотипе XY дисгенезия семенных канальцев бывает весьма нечасто, иногда был гипогонадизм или крипторхизм (Sandberg и др., 1961; Dent и др., 1963; Ricci, Malacarne, 1964). У некоторых больных имелась умственная отсталость (Castilla, Fraccaro; цит. по Miller, 1964), но эти больные и были выявлены при обследовании психических больных. Описан нормальный мужчина, но у 3 его детей из 8 были или могли подозре-



ваться хромосомные нарушения (первичная аменорея, синдром Дауна) (Hauschka и др., 1962).

Кариотип XXXY проявляется типичным синдромом дисгенезии семенных канальцев, очень часто с умственной отсталостью (Ferguson-Smith и др., 1960a; Carr и др., 1961c).

При кариотипе XXYY почти все больные высокого роста, телосложение у них евнухоидное, длина ног в среднем 94,8 см, а при кариотипе XXY — 89,4 см (Casey и др., 1966), очень часто бывают акромегалоидные черты, увеличение лобных пазух, у пожилых лиц обычно бывает варикозное расширение вен, и почти все описанные больные страдали дисгенезией семенных канальцев (Muldal, Oskey, 1960; Vague и др., 1961; Davis и др., 1963; Laurence и др., 1963; Barr и др., 1964). В одном случае, однако, у больного была герминативная аплазия, полное отсутствие сперматогенных элементов (Ellis и др., 1961).

Поскольку акромегалоидные черты и увеличение лобных пазух описаны также при кариотипе XXXYY и XYY (Castilla; цит. по Miller, 1964), возможно, проявление это зависит от наличия в генотипе двух Y-хромосом.

Кариотип XXXXY выявлен у многих больных (Fraccaro, Lindsten, 1960; Fraser и др., 1961; Miller и др., 1961; Barr и др., 1962; Atkins и др., 1963), во всех случаях выявлялся тройной половой хроматин, обычно были тяжелая умственная отсталость, аномалии скелета (деформации локтевых и коленных суставов, лучелоктевой синостоз, расщепление твердого нёба и др.), а также нарушения со стороны яичек — крипторхизм, у молодых больных — отсутствие сперматогоний, у лиц более старшего возраста — тяжелый фиброз яичек и полное отсутствие герминативных элементов. Нередко у больных снижено поглощение йода-131 щитовидной железой и подавлена реакция на тиреотропин (Barr и др., 1962), — такой же дефект, хотя и значительно реже, бывает и при кариотипе XXY, т. е. при обычном для дисгенезии семенных канальцев (Davis и др., 1963; Lindsten и др., 1966).

Кариотип XXXYY характерен умственной отсталостью, резким гипогонадизмом (в яичках отсутствовали лейдиговские клетки и были лишь остатки семенных канальцев), гинекомастией. Высокий рост и акромегалоидные черты, особенно выступающая нижняя челюсть, видимо, объясняются наличием в кариотипе двух Y-хромосом (Bray, Sr. Ann-Josephine, 1963).

Кариотип XX/XXY клинически не отличается от обычной дисгенезии семенных канальцев (Ford и др., 1959c; Nowakowski и др., 1960).

Наиболее частой хромосомной мозаикой у мужчин является XY/XXY. У таких больных нередко имеется умственная отсталость, но они не всегда бесплодны (Warburg, 1963). Больные



могут быть как хроматинположительными (Maclean и др., 1961; Warburg, 1963), так и хроматинотрицательными (Sandberg и др., 1960; Sandberg, 1961). Вероятно, в первом случае имеется преобладание линии ХХУ, во втором — линии ХУ, либо может играть роль географическая мозаика. При наличии синдрома дисгенезии семенных канальцев больные ХУ/ХХУ не отличимы клинически от больных ХХУ (Sandberg, 1961).

В таблице возможных кариотипов при синдроме дисгенезии семенных канальцев фигурирует кариотип ХУ у хроматинотрицательных лиц. Конечно, встает вопрос о правомочности диагноза в таких случаях. Этот вопрос до настоящего времени не разрешен (см. выше). Учитывая, что у некоторых таких больных при типичной картине синдрома удается выявить мозаику ХУ/ХХУ (Sandberg, 1961), нельзя исключить того, что в основе всех случаев синдрома лежит хромосомная аномалия, хотя и не всегда ее удается обнаружить (Davis и др., 1963).

Как видно, следует предположить, что степень поражения тестикул при кариотипе ХУ/ХХУ зависит от количественного соотношения двух клеточных линий в различных тканях, в особенности в тестикулах. Тот факт, что соотношение может быть различным, хорошо выяснен на примере полученного при искусственном аборте плода 12—13 недель, во всех тканях которого и в оболочках примерно одинаковое количество ядер (около 1/10) имели кариотип ХХУ (Klinger, Schwarzscher, 1962). Судя по этим данным, мозаика возникла довольно поздно — не ранее третьего деления зиготы.

Все сказанное выше относится и к кариотипу ХО/ХУ/ХХУ. Один из описанных больных был хроматинположительным (Maclean и др., 1962), другой — хроматинотрицательным больным с нормальным сперматогенезом, но брат его имел кариотип ХХУ с дисгенезией семенных канальцев (Miller, 1962).

Кариотип ХХХУ/ХХХХУ описан у больных с тройным половым хроматином, которые были умственно отсталыми и имели резко недоразвитые яички (Lamy, 1963b). При кариотипе ХХХХ/ХХХХУ клиническая картина не отличалась от описанной выше при кариотипе ХХХХУ. Кариотип ХХХУ/ХХХХУ/ХХХХХУ описан у умственно отсталого мальчика с крипторхизмом и герминативной аплазией; имелись три тельца полового хроматина; в целом преобладала линия клеток кариотипа ХХХХУ, и клиника соответствовала типичной для этого кариотипа (Anders и др., 1960).

Все приведенные выше данные позволяют сделать некоторые заключения. Присутствие Y-хромосомы в кариотипе предопределяет у всех больных развитие в мужскую сторону. При наличии в кариотипе более чем одной Y-хромосомы нередко возникают определенные изменения в виде удлиненной нижней челюсти и других акромегалоидных черт. Присутствие более



чем одной X-хромосомы ведет к повреждению половых желез и прогрессирующему гиалинозу семенных канальцев. Так, при кариотипе XY крипторхизм очень редок, а при кариотипе XXXY бывает более чем у половины больных. То же относится к умственной отсталости, которая бывает при кариотипе XY никак не чаще, чем в 25% случаев, а при кариотипе XXXY — в  $\frac{2}{3}$  случаев (Ferrier, 1965). Тем более это относится к изменениям скелета, едва намечающимся у больных XY и ярко выраженным при кариотипе XXXY.

При хромосомной мозаике фенотип определяется как тем, какие клоны клеток имеются, так и их соотношением. Если, например, имеется мозаика XY/XY, то фенотип определяется соотношением этих клеточных линий. В одном случае при преобладании линии XY фенотип может быть совершенно нормальным, а при значительном преобладании кариотипа XY больные страдают дисгенезией семенных канальцев. Можно думать, что будущие исследования выявят не очень редко наличие хромосомной мозаики у фенотипически нормальных мужчин.

#### ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз дисгенезии семенных канальцев основывается на характерной клинической картине — азооспермии или олигозооспермии, гинекомастии, характере оволосения, нормальной величине полового члена при маленьких и обычно плотных яичках. Такая развернутая клиническая картина, однако, бывает далеко не всегда. Часто отсутствует гинекомастия, оволосение может быть обильным по мужскому типу, яички могут быть мягкими, а не плотными, наконец, половой член может быть меньше нормального по размерам. Не является доказательным и гормональное исследование — для больных характерно высокое выделение гонадотропинов, но и нормальное выделение их не исключает этот диагноз. В то же время высокое выделение гонадотропинов характерно для любого гипогонадизма, вызванного первичным поражением тестикул. В свете всего сказанного ясно, что наиболее важным дифференциально-диагностическим признаком является наличие полового хроматина. Обнаружение его с несомненностью говорит о хромосомной аномалии. Впрочем, и этот признак в свете сказанного выше не является абсолютным. В то время как половой хроматин может иметься у больного с мозаикой XY/XY, у которого нет дисгенезии семенных канальцев, половой хроматин в ядрах слизистой при такой же аномалии может отсутствовать, хотя дисгенезия семенных канальцев имеется. Гистологическое исследование материала, полученного при биопсии яичка, также не всегда может разрешить вопрос, так как характерные изменения отсутствуют у детей, а существование достоверных



различий между синдромом у лиц с наличием или с отсутствием полового хроматина не доказано.

Все приведенные выше соображения показывают, что диагноз дисгенезии семенных канальцев в отдельных случаях является весьма сложным. Однако таких случаев немного. Обычно можно легко диагностировать дисгенезию семенных канальцев у больных с выраженной олигозооспермией и тем более с азооспермией при наличии у них полового хроматина. При отсутствии полового хроматина и при типичной клинической картине диагноз иногда удается установить при определении кариотипа, выявляющего хромосомную мозаику. В то же время несомненно, что в немалом количестве случаев до настоящего времени такой мозаики установить не удается, и таким больным обычно ставится диагноз гипергонадотропного или нормогонадотропного гипогонадизма. Отсутствие правильного диагноза в небольшом числе случаев при современном состоянии науки неизбежно. Однако это не сказывается на лечении больных.

#### ЛЕЧЕНИЕ

При синдроме дисгенезии семенных канальцев лечение бесплодия бесперспективно, так как порок лежит в самом сперматогенном аппарате. Применение гонадотропинов не только бесполезно, но может быть даже вредным (резкое усиление гинекомастии при их применении). В связи с этим лечение неизбежно ограничивается применением андрогенов. Последние в большинстве случаев благоприятно сказываются на потенции больных, но весьма незначительно увеличивают растительность на лице. Поэтому при хорошей потенции применение их вряд ли целесообразно. Дозировка андрогенов при их применении весьма индивидуальна — обычно 5—10 мг тестостерона-пропионата в день (5% раствор по 1,0 внутримышечно 1 раз в 5 дней или 1% раствор по 1,0 ежедневно или через день). Можно также применять метилтестостерон по 10—30 мг в день сублингвально. Лечение андрогенами у лиц с пониженным интеллектом следует проводить только с согласия психиатра во избежание антиобщественного поведения больных при повышении их потенции.

Термин «гипергонадотропный гермафродитизм» введен в 1963 г. Миллером (Miller, 1963). При этом типе XX, а хромосомы редки. При этом типе с Y-хромосомой легко проследить в коже был кардинальный случай XX/XXY/XXYY.

При истинном гермафродитизме (табл. 7). Причина та же, что и при типе XX, а хромосомы редки. При этом типе с Y-хромосомой легко проследить в коже был кардинальный случай XX/XXY/XXYY.



## 6 ГЛАВА

### ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ (амбисексуальность)

Термин «гермафродитизм» происходит от имени одного из древнегреческих богов, ребенка Гермеса и Афродиты, изображавшегося в виде женской фигуры с хорошо развитыми молочными железами и нормальными мужскими гениталиями. Истинный гермафродитизм, т. е. наличие в одном организме половых клеток обоего пола, существует у многих растений и низших животных, но не бывает у млекопитающих. Поэтому сам термин, как явно лишенный медицинского смысла, не может удовлетворить. Более того, даже в отношении наружных гениталий невозможно сочетание нормальных мужских и нормальных женских органов. Поэтому нам представляется значительно более подходящим термин «амбисексуальность» (Ashley, 1962), не употребляемый в отношении животных.

Термин «амбисексуальность» предполагает, что у одного индивида имеется как овариальная, так и тестикулярная ткань.

#### ГЕНЕТИКА

При истинном гермафродитизме описан различный кариотип (табл. 7).

Причина таких аномалий неясна. Судя по сводкам (Sohval, 1963; Miller, 1964), в большинстве случаев имеется кариотип XX, а хромосомные аномалии, чаще всего мозаика, довольно редки. При этом обычно хотя бы одна линия клеток имеет кариотип с Y-хромосомой. Следует учесть, что мозаику довольно легко просмотреть; так, в одном случае (Hirschhorn и др., 1960a) в коже был кариотип XY, а в костном мозгу XO/XY. В другом случае (Fraccaro и др., 1962) кариотип лейкоцитов был XX/XXY/XXYYY, в яичках XX/XXY, а коже только XX.



## Половой хроматин и кариотип при амбисексуальности

Половой хроматин	Кариотип	Авторы
—	XY	Sandberg, 1960; Tonomura, Hondo, 1963
—	XO/XY	Hirschhorn и др., 1960a; Roberts, 1966
+	XX	Ferguson-Smith и др., 1960b; Bergada и др., 1962a
+	XX/XY	Waxman и др., 1962
+	XX/XXY/XXYY	Fraccaro и др., 1962b
+	XX/XXX	Ferguson-Smith и др., 1960b
+	XX/XXY	Turpin и др., 1962b
+	XX/XXφ	Ferguson-Smith и др., 1960b
+	XX/XY/XXY	Ribas-Mundo, Pratz, 1965

Кариотип XX/XY может возникнуть не только в результате хромосомной аномалии, но и при двойном оплодотворении яйцеклетки и полярного тельца двумя сперматозоидами; об этом говорили разноцветные радужки глаз и наличие двух популяций эритроцитов у больного (Gartler и др., 1962; Giblett и др., 1963). В другом случае (Josso и др., 1965) о том же говорили данные гаптоглобина.

В случаях хромосомной мозаики соотношение клеточных линий в разных тканях может сильно различаться. Так, у одного больного с кариотипом XO/XY процент клеток кариотипа XO был: в культуре крови — 50%, в костном мозгу — 90%, в яичнике — 90%, в яйчке — в 70%, в матке — в 100% (Roberts, 1966).

Частота вариантов кариотипа весьма различна. По сводным данным Jones (1965), из 29 случаев в 24 имелся кариотип XX. Описаны больные, у которых при кариотипе XY в овариальной строме и маточной трубе не было полового хроматина (Shearman и др., 1964), а в культуре овотестис имелся кариотип XX (Root и др., 1964), хотя не известно, из какой части органа взят посев. Косвенно против объяснения нарушений мозаикой говорит наблюдение Rosenberg и др. (1963), нашедших кариотип XX у всех трех родных «братьев».

Наличие нескольких больных в одной семье является нечастым, но описано; при этом обычно характер проявлений заболеваний одинаков. Так, в одной семье описаны три больных, и все имели мужской фенотип (Rosenberg и др., 1963).



## ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени совершенно неизвестны причины, по которым может возникать истинный гермафродитизм. Возможно, хромосомная мозаика в отдельных случаях может привести к развитию гонад обоого типа, но в большинстве случаев мозаики не обнаруживается. Кроме того, существуют, по-видимому, и какие-то местные условия, которые способствуют развитию гонады того или иного типа. Так, выше указывалось, что яичко при истинном гермафродитизме крайне редко бывает слева, обычно же располагается справа.

Истинный гермафродитизм — это единственное состояние, при котором закономерно обнаруживается тестикулярная ткань в отсутствие Y-хромосомы в кариотипе. Такое несоответствие существующей теории требует объяснений. Предложены три гипотезы. Возможно, речь идет о нераспознанной мозаике (но ее часто не обнаруживают), либо о транслокации части Y-хромосомы на аутосому или X-хромосому (но это ни в одном случае не доказано цитогенетически), либо же речь может идти о том, что под влиянием неких внешних по отношению к гонаде воздействий наступает превращение генетически детерминированной овариальной ткани в тестикулярную. Ни одно из представленных положений не доказано (Jones, 1965).

Следующие этапы патогенеза представляются более понятными. На той стороне, где имеется яичник, обычно сохраняется матка или хотя бы один ее рог и труба. С той стороны, где имеется яичко, обычно матки и трубы нет, а нередко обнаруживается эпидидимис и семявыносящий проток. В то же время тестикулярная ткань может быть дефектной, и при таких условиях со стороны яичка может не произойти атрофии мюллеровых и развития вольфовых производных. Формирование наружных гениталий происходит под влиянием тестикулярных андрогенов, и, в зависимости от их секреции в эмбриональный период наступает та или иная степень маскулинизации наружных половых органов. В пубертатный период развитие также может быть разным, в зависимости от гормональной активности овариальной и тестикулярной гонады.

Все указанные факторы приводят к чрезвычайному разнообразию клинических проявлений.

## КЛИНИКА

Тестикулярная и овариальная гонады могут существовать в виде отдельных органов, либо могут быть в виде единого органа. В зависимости от различных комбинаций различают гермафродитизм: билатеральный, при котором с каждой стороны имеется овотестис или яичник и яичко; унилатеральный,



при котором с одной стороны имеется нормальная гонада, а с другой — овотестис; латеральный, при котором с одной стороны имеется яичко, а с другой — яичник. Частота различных форм отличается незначительно. Положение гонад может быть различным. Яичник и овотестис обычно расположены в брюшной полости, но иногда — в паховом канале. Яичко чаще всего расположено в мошонке, но бывает также в паховом канале или в брюшной полости. Гистологически гонады имеют различное строение. Яичко обычно имеет такой же вид, как при крипторхизме. В семенных канальцах сперматогенез либо совершенно отсутствует, либо происходит только до стадии сперматогоний, а лейдиговские клетки весьма обильны. Кроме такой типичной картины, встречаются и исключения. Так, описаны больные с нормальным сперматогенезом (Greene и др., 1952; German и др., 1962) и, с другой стороны, лица, у которых имелся гиалиноз семенных канальцев, очень напоминающий их дисгенезию (Gordon и др., 1960).

Яичники обычно представляются нормальными, яйца окружены гранулезными клетками, нередко имеются нормальные фолликулы (German и др., 1962) и даже зрелые желтые тела (Шпаняр, Кисела, 1963; Josso и др., 1965), но в отдельных случаях яичник представляется рудиментарным, состоящим лишь из соединительной ткани (Ferguson-Smith и др., 1960). Овотестис обычно находится в брюшной полости, тестикулярная ткань отделена от овариальной фиброзной капсулой, она обычно больше по размерам и напоминает крипторхичное яичко, а овариальная ткань меньше по размерам и содержит оогонии. Однако в наблюдении Assis и др. (1960)  $\frac{2}{3}$  овотестис занимала овариальная ткань с фолликулами, и лишь  $\frac{1}{3}$  — тестикулярная. Иногда строение овотестис сложнее. Так, у одного больного внутреннюю часть органа занимала тестикулярная ткань, а овариальная лежала на периферии; более того, морфологически нормальные ооциты лежали в просвете семенных канальцев (Bunge, Bradbury, 1959). В отдельных случаях односторонний овотестис является единственной гонадой (Dewhurst и др., 1963). Существенно важно, что диагноз овотестис не всегда прост — для установления его требуются серийные срезы гонады. Кроме того, трудно оценить, какое количество ткани того или иного органа должно присутствовать для диагноза «овотестис». Наконец, нужны строгие критерии для установления такого диагноза, так как интерстициальные клетки морфологически могут очень напоминать гилюсные клетки яичника. В связи с этим требуется наличие семенных канальцев и овариальной ткани (и стромы) для диагноза овотестис (Ashley, 1962). Не нашло себе объяснения то, что «ооциты» были обнаружены в семенных канальцах; очень сомнительно, чтобы эти клетки на самом деле были ооцитами.



Значительные различия есть и в строении половых путей. Отмечается зависимость строения половых путей от структуры гонады на соответствующей стороне. По данным Ashley (1962), из 19 случаев наличия яичка в 15 на его стороне были эпидидимис и семявыносящий проток, в 2 случаях указано только на наличие последнего, а в 2 случаях (когда яички лежали в брюшной полости) этих вольфовых производных не было. При наличии же яичника в 26 случаях имелась труба, и лишь в 2 она отсутствовала. Ни в одном случае эпидидимис и семявыносящий проток не были на стороне яичника, но в 6 случаях труба была со стороны яичка, и при этом у 4 из этих больных яички располагались в брюшной полости, а наружные половые органы были так слабо маскулинизированы, что больные росли как девочки. О местном влиянии строения гонады на развитие половых путей говорят также наблюдения Bergada и др. (1962a).

По сводным данным Jones (1965), у 21 больного из 42 гонад было 22 овотестиса, 11 яичников и 9 яичек. При наличии яичка ни в одном случае не было трубы, но труба была в 10 случаях из 11 при наличии яичника и в 16 случаях из 22 при наличии овотестиса. Из 9 больных, имевших яичко, у 4 была матка. Таким образом, создается впечатление, что овотестис ведет себя подобно яичнику, а яичко чаще нормально подавляет развитие мюллеровых производных. В целом же клиническая картина в отношении строения внутренних половых органов чрезвычайно разнообразна. Может быть нарушено и положение органов: так, матку и трубу находили в паховой грыже (Dewhurst и др., 1963) и даже в мошонке (Hungerford и др., 1965). Столь же различно строение наружных половых органов.

Обычно фаллус имеет размер гипертрофированного клитора или недоразвитого члена, имеется гипоспадия. Ското-лабиальные складки, если они содержат гонады, приближаются по форме к мошонке, а при отсутствии в них гонад — к половым губам. Если имеется влагалище — оно открывается или нормально в преддверие, или в заднюю уретру; оно нередко хорошо развито, а клитор незначительно гипертрофирован, что придает гениталиям женский вид. В таком случае больные имели женский паспортный пол и нередко жили половой жизнью как женщины. В тех же случаях, когда имеется существенное увеличение фаллуса, при рождении почти всегда устанавливается мужской пол.

Прочие половые признаки также развиты по-разному. В постпубертатный период обычно у большинства больных развиваются молочные железы, но в отдельных случаях молочные железы отсутствовали, а оволосение на лобке было по мужскому типу (Armstrong, 1955). Но имеются и более существенные отклонения от среднего варианта. Так, ряд больных имел периодические кровеотделения либо из влагалища, либо из



уретры (при наличии урогенитального синуса) (Moura, Basto, 1946; Arnould и др., 1956; Josso и др., 1965), а в случае Moura, Basto (1946) в сперме были обнаружены сперматозоиды.

Гормональные исследования обычно показывают выделение андрогенов и эстрогенов на уровне, среднем между мужчинами и женщинами (Armstrong, 1955; Assis и др., 1960). Выделение гонадотропинов бывает нормальным или повышенным.

Паспортный пол больных бывает различным и не находится ни в каком соответствии с кариотипом, который, как указано выше, у большинства больных нормальный женский XX. По данным Jones (1965), у всех 24 больных с кариотипом XX была маскулинизация наружных половых органов различной степени. Все это приводит к тому, что в большинстве случаев полом воспитания является мужской — таким он был у 15 больных из 21 (Jones, 1965). Даже если половой член представляется недоразвитым и даже если имеются менструальноподобные кровотоделения — паспортный пол у больных может быть мужским (Josso и др., 1965).

## ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз истинного гермафродитизма может быть установлен исключительно при гистологическом доказательстве присутствия у одного индивидуума овариальной и тестикулярной ткани. Подозрение на истинный гермафродитизм возникает при неопределенного вида наружных гениталиях. Определение полового хроматина и кариотипа не помогает диагностике, так как кариотип может быть различным, чаще же всего XX, и, соответственно, чаще всего у больных имеется половой хроматин, но он может и отсутствовать. Понятно, что клинические данные совершенно недостаточны для дифференциального диагноза с мужским псевдогермафродитизмом, при котором также могут быть неопределенного вида наружные гениталии, а яички могут — одно или оба — располагаться в брюшной полости или паховом канале. Значительно легче дифференциальный диагноз с женским псевдогермафродитизмом на почве врожденной гиперплазии коры надпочечников у девочек: у последних имеется высокое выделение мочой 17-кетостероидов и прегнантриола. Определение полового хроматина и кариотипа в этом случае диагностике не помогает, так как у большинства истинных гермафродитов, как и при женском псевдогермафродитизме, кариотип XX и имеется половой хроматин. Сложнее дифференциальный диагноз с другими формами женского псевдогермафродитизма — например, при приеме матерью во время беременности гормональных препаратов. В таких случаях диагноз устанавливается при дальнейшем наблюдении за больными, а в ряде случаев для уточнения диагноза показана операция.

Лечение истинного гермафродитизма и паспортный пол женский чаще надобности кольпоэктомии и овотомии, так как в последней полностью удалены яичники. Если пришлось удалить яичники, то следует удалить и матку. Если паспортный пол мужской, то следует удалить яичники и матку. Если паспортный пол мужской, то следует удалить яичники и матку. Если паспортный пол мужской, то следует удалить яичники и матку.



## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение истинного гермафродитизма — оперативное и гормональное и определяется паспортным полом больных. Если паспортный пол женский и такова же психо-сексуальная направленность больных, то проводится резекция клитора и в случае надобности кольпопоз. Обязательно в таком случае подлежит удалению вся тестикулярная ткань. Подлежит удалению и овотестис, так как в последнем при операции крайне затруднительно полностью отделить тестикулярную ткань от овариальной. Если пришлось удалить обе гонады, то проводится гормональное лечение эстрогенами.

Если паспортный пол и психо-сексуальная направленность мужские, то следует удалить всю овариальную ткань, так как она в пубертатный период вызывает феминизацию, являясь гормонально активной. Следует удалить также матку с трубами и произвести пластическую операцию для приближения гениталий к мужским, создания пенильной уретры, если имеется гипоспадия; создания подобия мошонки. Таким больным показано лечение тестостероном.



# 7 ГЛАВА

# ЛОЖНЫЙ МУЖСКОЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

Этим неудачным, но общепринятым названием объединяется крайне разнообразная фенотипически группа больных, которые, однако, характеризуются некоторыми общими чертами: прежде всего для больных характерно наличие двух яичек, в то время как при дисгенезии гонад яичек нет, а при смешанной дисгенезии имеется лишь одно из них. Во-вторых, строение половых органов показывает, что нарушена была уже эмбриональная функция гонад. Наконец, в-третьих, существенным отличием от больных другими нарушениями половой дифференцировки является то, что в подавляющем большинстве случаев для больных характерен нормальный мужской кариотип, т. е. XY, хотя описано немало и иных вариантов.

# ГЕНЕТИКА

При мужском псевдогермафродитизме описан целый ряд хромосомных аномалий. Трудности оценки полученных данных заключаются в том, что у ряда больных, описанных под этим диагнозом, можно говорить не о мужском псевдогермафродитизме, а о варианте смешанной дисгенезии гонад; таковы случаи Bloise и др. (1960), Atkins, Engel (1962), при которых имелся кариотип  $XO$ . Строго говоря, таких больных не следует включать в группу мужского псевдогермафродитизма, так как у них не имелось двух яичек.

Наиболее частым, а при тестикулярной феминизации и постоянным явлением является отсутствие полового хроматина и наличие генотипа XY (Jacobs и др., 1959; Chu и др., 1960). Однако в отдельных случаях описаны и другие варианты кариотипа и полового хроматина (табл. 8).



ТАБЛИЦА 8

## Половой хроматин и кариотип при ложном мужском гермафродитизме

Половой хроматин	Кариотип	Авторы
—	XO	Bottura, Ferrari, 1962
—	XU	Jacobs и др., 1959; Chu, Giles, 1959
—	XO/XU	Ferrier и др., 1962; Robinson и др., 1964
—	XO/XU/XX	Miller, 1964
—	XO/XxU	Miles, 1962
—	XO/XU <sub>1</sub> /XU <sub>1</sub> U <sub>д</sub>	Klevit, 1963; cit. Miller, 1964
—/+ / + +	XO/XXXXU	Warkany и др., 1962
+	XX	Shah и др., 1961
—	XO/XX	Conen, Erkman, 1963
+	XX/XX <sub>дк</sub>	Conen, Erkman, 1963
+	XXU	Vesell, German; cit. Miller, 1964
—	XU/XxU	Frederic, Ernould, 1964
—	XU/XX/XXU	Gagnon и др., 1962

Ряд больных с описанными выше вариантами кариотипов, отличными от классического XU, действительно по определению подходит под категорию мужского псевдогермафродитизма, так как при этом обнаружены двусторонние яички. Так, из приведенных выше в таблице случаев при кариотипе XO/XU у ребенка имелись матка, трубы, влагалище, но с обеих сторон гонады были яичками. Полностью женские гениталии и лишь гипертрофия клитора были у ребенка с кариотипом XO/XxU, у которого также были двусторонние яички. Неопределенные гениталии были у больного с кариотипом XX. Кариотип XO/XU описан (Robinson и др., 1964) у 17-летней больной первичной аменореей с нормальными наружными и внутренними женскими половыми органами и с некоторой гипертрофией клитора. Гонады с обеих сторон содержали рудименты семенных канальцев и лейдиговские клетки, а справа — также и эпидидимис. Как видно, при таких гонадах и таком фенотипе можно было бы причислять больную и к дисгенезии гонад (Miller, 1964). Трудность отнесения больных в определенную группу подчеркивается случаем Conen и др. (1961): у ребенка имелись гипоспадия, расщепление мошонки, матка, трубы, а на месте гонад — яички. В эпителии щек и урогенитального синуса полового хроматина не было, но в лейкоцитах были «барабанные палочки». В коже, яичках и мышцах был кариотип XO, в лейкоцитах — XO/XX. Даже при тестикулярной феминизации, где подавляющее большинство



больных имеет кариотип XY, описаны больные XO, XX и XXY. Все это можно вполне согласовать с гипотезой, по которой заболевание вызывается либо аутосомным ограниченным полом геном, проявляющимся у больных с яичками, либо сцепленным с полом рецессивом.

Известно наследование различных вариантов мужского псевдогермафродитизма. При тестикулярной феминизации Stewart (1959) обнаружил у больной цветовую слепоту, и тем же страдал здоровый брат. Семья, в которой гемофилия была у больного и здорового брата, описана Nilsson и др. (1959). Наличие в одной семье трех больных отмечено Mc Kusick (1962). Описаны 6 больных в двух поколениях одной семьи (Barro, 1962), 3 больных «сестры» (Cornet и др., 1963), 5 больных из 10 детей в двух семьях (Michalkiewicz и др., 1965), 3 «сестры» (Philip, Sele, 1965), 4 «сестры» (Deshpande и др., 1965), 5 больных в двух семьях (Bergada и др., 1962a), 6 больных в одной семье (Pion и др., 1965). Судя по данным определения Xg группы крови, ген, вызывающий нарушение, не был достоверно сцеплен с полом, поэтому более вероятной представлялась наследственность аутосомная. Интересно отметить, что в семье, описанной Ruck и др. (1960), у женщин-носителей патологического гена в среднем время появления менструаций было на 8 лет позже нормы. Другим наблюдением является то, что у женщин-носителей гена обычно довольно скудно вторичное оволосение (Morris; Mahesh, 1963). Это также говорит в пользу контролируемого полом гена, действие которого не полностью отсутствует и у женщин. Ruck и др. (1960) считают, что заболевание передается как аутосомный доминантный признак.

Taillard, Prader (1957) сформулировали ряд генетических черт синдрома: он передается нормальными женщинами; больные — женского фенотипа, но мужского генотипа, они всегда бесплодны. Среди детей женщин-носителей есть нормальные мужчины, нормальные женщины, женщины-носители и больные. При этом имеется преобладание больных этим синдромом над нормальными мальчиками с частотой 7:2.

При расчете частоты заболевания в семьях следует учесть, что во многих семьях может быть 1 и даже 2—3 здоровых сына, если исходить из сцепленного с X-хромосомой наследования, поскольку теоретически лишь половина сыновей должна быть поражена. В связи с этим статистические данные должны базироваться не на всех семьях, в которых есть больные, а лишь на тех семьях, в которых число детей достаточно велико.

В происхождении заболевания предполагалось, что вырабатываемый матерью антитестикулярный фактор проникает в плод и вызывает изменения яичек (Witschi и др., 1957), но при этом следовало бы ожидать поражения всех мальчиков в семье, чего на самом деле не наблюдается.

Много данных о псевдогермафродитизме. Больных описано Alexander и др. (1963), Evans, Riley и др. (1963), в которой были мальчики, при этом представлялись типичными. Двух — неопределенными. Bergada и др. (1962a), 5 больных (1965). На основании изучения (1965) показали пере- щин-носителей и пред- рецессивный признак или минантный.

Частота заболевания дия отмечается примерно (1961). Это состояние явл- рома, и потому истинная тизма должна быть знач- ширных данных Jones, Wi- давшихся больных муж- 7 страдали тестикулярно- формами с вирилизацией, примерно 1:10 000 детей.

Патогенез отдельных тизма имеет особенности. ставить себе как постепен- яичек до резкого их нару- место уже в эмбриональн- самых легких форм, то- этим заболеванием и неко- дизма. Так, довольно час- спадия у мужчин, обычн- аномалия половой диффе- посладия половой выраже- поверхности нерезко выра- нет. Если же уретра отк- сти — у больных уже име- ной железы», являющейся ной железой, рудиментарные ма- даже рудиментарные ма- очень часто сочетается



Много данных и о маскулинизирующей форме мужского псевдогермафродитизма. Наличие в одной семье нескольких больных описано Alexander, Ferguson-Smith (1961), Bergman и др. (1963), Evans, Riley (1953). Boczkowski, Teter (1965) описали семью, в которой в одном поколении были поражены все три мальчика, при этом у одного из них наружные гениталии представлялись гипопластичными мужскими, а у остальных двух — неопределенными. Отмечены 9 больных в 4 семьях (Bergada и др., 1962a), 5 больных в одной семье (Philip, Trolle, 1965). На основании изучения 21 больного в 3 семьях Bowen и др. (1965) показали передачу заболевания через здоровых женщин-носителей и предположили сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак или аутосомный ограниченный полдоминантный.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Частота заболевания неизвестна. Тестикулярная феминизация отмечается примерно с частотой 1 : 20 000 женщин (Polani, 1961). Это состояние является лишь одним из вариантов синдрома, и потому истинная частота мужского псевдогермафродитизма должна быть значительно больше. Если исходить из обширных данных Jones, Wilkins (1961), у которых из 30 наблюдавшихся больных мужским псевдогермафродитизмом лишь 7 страдали тестикулярной феминизацией, а 23 — различными формами с вирилизацией, то частота синдрома может оказаться примерно 1 : 10 000 детей.

#### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез отдельных форм мужского псевдогермафродитизма имеет особенности. Все формы заболевания можно представить себе как постепенный переход от нормальной функции яичек до резкого их нарушения, причем все нарушения имеют место уже в эмбриональный период. Если говорить о патогенезе самых легких форм, то очень трудно провести грань между этим заболеванием и некоторыми формами мужского гипогонадизма. Так, довольно частым явлением представляется гипоспадия у мужчин, обычно не рассматриваемая как серьезная аномалия половой дифференцировки. Однако только если гипоспадия нерезко выражена и уретра открывается на нижней поверхности полового члена, прочих нарушений действительно нет. Если же уретра открывается в члено-мошоночной области — у больных уже имеется увеличение «маточки предстательной железы», являющейся мюллеровым производным, а при чистой промежуточной гипоспадии у многих больных отмечаются даже рудиментарные матка и трубы. Как видно, гипоспадия очень часто сочетается с нарушением образования инкрета,



вызывающего атрофию мюллеровых производных (Howard, 1948). С другой стороны, подобное состояние может наблюдаться и без гипоспадии. Такую форму Ashley (1962) назвал внутренним мужским псевдогермафродитизмом. При нем обычно наружные гениталии полностью мужские, а матка или трубы являются случайной находкой при операции, обычно проводимой по поводу паховой грыжи. Матка и обе трубы могут присутствовать в грыжевом мешке, либо матка и одна труба находятся в грыжевом мешке, а вторая труба — в брюшной полости, либо же в грыжевом мешке присутствуют труба и один рог матки (Nilson, 1939). В отдельных случаях имеется влагалище, но оно слепо заканчивается в задней стенке простаты, никогда не соединяется с уретрой и не открывается на промежности. Одно яичко обычно находится в мошонке, а другое — в паховом канале той же или противоположной стороны или также в мошонке. В яичке, лежащем в мошонке, сперматогенез протекает нормально (Young, 1951).

Патогенез указанного состояния, по всей вероятности, заключается в том, что не образуется или образуется недостаточное количество того эмбрионального инкрета, который вызывает инволюцию мюллеровых производных. Прочие процессы органогенеза протекают нормально, и поэтому у больных имеется одно или оба нормальных яичка со сперматогенезом, и такие лица обычно не страдают бесплодием. У большинства таких больных без операции диагноз не устанавливается. Указанная выше форма находится на грани между гипогонадизмом и псевдогермафродитизмом. Точно так же нельзя провести строгой границы между последним и совершенно иным состоянием — истинным гермафродитизмом, так как при клинической картине неопределенных гениталий в гонадах могут обнаруживаться овариоподобные структуры, хотя в целом гонады представляются несомненными тестикулами.

Нередко яички больных вырабатывают инкрет, вызывающий развитие вольфовых производных, не вырабатывают или вырабатывают недостаточное количество инкрета, вызывающего инволюцию мюллеровых производных, и дефектны в отношении выработки андрогенов. При этом развиваются и вольфовы, и мюллеровы производные, а маскулинизация наружных гениталий недостаточна. При более значительном нарушении яичек могут не вырабатываться или вырабатываться недостаточно один из инкретов и андрогены. В таком случае маскулинизация наружных гениталий недостаточна, а внутренние половые органы приближаются либо к мужским, либо к женским. С другой стороны, может быть и иное сочетание — нарушение выработки инкрета, подавляющего мюллеровы производные при удовлетворительном, хотя и ниже нормы для мужчин, образовании андрогенов. В таком случае сохраняются матка и трубы, но



происходит вирилизация наружных половых органов. У таких больных выработка андрогенов нередко бывает весьма значительной в пубертатный период, что приводит к маскулинизации.

Особый интерес представляет собой тот вариант мужского псевдогермафродитизма, при котором нормально вырабатывается инкрет, вызывающий атрофию мюллеровых производных, и различна выработка второго инкрета, ведающего развитием вольфовых производных. У таких больных отсутствуют мюллеровы производные, а вольфовы могут быть или отсутствовать. У части таких больных образование андрогенов таково, что в эмбриональный период происходит некоторая, в общем незначительная, вирилизация наружных гениталий; она в основном заключается в гипертрофии клитора, иногда в небольшом срастании скрото-лабиальных складок и крайне редко в полном отсутствии влагалища. В пубертатный период, однако, у таких больных, имеющих женский паспортный пол, начинается выраженный вирилизм.

Другим вариантом является синдром тестикулярной феминизации, при котором фенотип и строение наружных половых органов совершенно женские, но мюллеровы производные отсутствуют. В пубертатный период наступает феминизация больных. Естественно было бы предполагать, что причиной такого строения тела является нарушение стероидогенеза в яичках с усиленной выработкой ими эстрогенов и слабым образованием андрогенов, но данные, полученные при исследовании мочи и крови больных, показали, что секреция дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона-сульфата такая же, как у мужчин, уровень 17-кетостероидов плазмы крови такой же, как у мужчин и на верхней границе нормы для женщин, уровень тестостерона плазмы явно соответствует мужскому, а не женскому. Выделение мочой эстрогенов находится в верхних пределах нормы для мужчин и ниже нормы для женщин (хотя и выше, чем при прочих формах первичной аменореи); выделение эстрогенов усиливалось при введении АКТГ и, особенно, хорионического гонадотропина (Deshpande и др., 1965).

Специальные исследования проведены с целью выяснения хода стероидогенеза в яичках у таких больных. Установлено, что синтез стероидов не нарушен и гомогенат яичка способен нормально синтезировать дегидроэпиандростерон,  $\Delta^4$ -андростендион и тестостерон из их предшественников (Neher и др., 1965; French и др., 1965; Southren и др., 1965; Sharma и др., 1965; David и др., 1965). Более того, у ряда больных с явной феминизацией не удалось показать *in vitro* синтез эстрогенов яичками (Griffiths и др., 1963; Pion и др., 1965). Обращает на себя внимание то, что у больных при низкой секреции эстрогенов отмечается нормальная корнизация вагинального эпителия (Goldberg, Maxwell, 1948; Beatty и др., 1953), а молочные железы



могут быть хорошо развиты даже при выделении за сутки всего 4,9 мкг эстрогенов (Griffiths и др., 1963). Следовательно, мы сталкиваемся с поразительным фактом — отсутствием вирилизации при высоком уровне тестостерона в крови и наличием феминизации, несмотря на низкое выделение эстрогенов. По всей вероятности, эти факты можно объяснить тем, что при тестикулярной феминизации из-за генных нарушений изменена реакция периферических тканей на гормоны, а именно отсутствует антагонистическое действие андрогенов по отношению к эстрогенам. Косвенно в пользу этого может говорить наблюдение Morris, Mahesh (1963), которые после кастрации давали трем больным большие дозы андрогенов, и не смогли вызвать ни малейшей вирилизации. В пользу периферической нечувствительности к андрогенам высказываются также French и др. (1965), Kase, Morris (1965). Само существование генетически обусловленной особой чувствительности к гормонам известно из зоологии. У кур породы Сибрайт Бентам оба пола имеют женское оперение, и это оперение усиливается как андрогенами, так и эстрогенами. Даже после пересадки кожи курам другой породы характер оперения сохраняется (Gorbman, Vern, 1965).

Итак, основной чертой тестикулярной феминизации является отсутствие периферического эффекта андрогенов. Поскольку такое нарушение является генетически обусловленным и проявляется уже в эмбриональный период, у больных развиваются по женскому типу производные уrogenитального синуса, включая нижние  $\frac{2}{3}$  влагалища. Поскольку же мюллеровы производные атрофированы, матка и верхняя  $\frac{1}{3}$  влагалища не развиваются. Поэтому для больных характерно мелкое влагалище.

Все приведенные выше примеры показывают, что клиника мужского псевдогермафродитизма должна быть чрезвычайно разнообразной в зависимости от взаимной игры многих факторов патогенеза: выработки эмбриональных инкретов, образования андрогенов в эмбриональный и пубертатный период и периферической чувствительности к гормонам, вероятно, определяемой особенностью генетической конституции.

Как указано выше, в подавляющем большинстве случаев кариотип у больных нормальный мужской XY, но есть и прочие варианты. В то время как между кариотипом и степенью маскулинизации наружных гениталий нет соответствия, такое соответствие имеется между кариотипом и строением внутренних половых органов: если все или почти все клетки гонады содержат Y-хромосому, происходит выработка гонадой эмбрионального инкрета, ведущего к атрофии мюллеровых производных. Если же в кариотипе много клеток XO и немного клеток XY, то такая гонада является дефектной, и развиваются мюллеровы производные (матка, трубы) (Jones, Zourlas, 1965). Именно по-

Хотя клиника мужского псевдогермафродитизма разнообразна, а фенотипически возможные переходы от почти нормальных женщин, не соответствующих этой классификации, до настоящих мужчин. Поскольку можно представить себе много различных вариантов патогенеза, приводящих к разнообразным клиническим проявлениям, большинство классификаций основывается именно на клинической картине. Наиболее рациональной автору представляется классификация, предложенная Jones (1965), который разделил это заболевание на следующие формы:

А. Маскулинизирующая форма:

- 1) без матки или с rudimentary маткой и двусторонними яичками;
- 2) с хорошо развитой маткой, трубами и с двусторонними яичками или с асимметрией развития яичек.

Б. Феминизирующая форма с rudimentary маткой или без нее.

Феминизирующая форма (наиболее четко очерченная форма псевдогермафродитизма, названная которой дано Morris (1953)). В кратчайшие женские фенотип, наличие гипоплазия внутренних половых органов, отсутствие матки, редко они имеются, но яичек, обычно полнотой булярными аденомами, с



этому матка отсутствует при тестикулярной феминизации с кариотипом XY и имеется обычно при смешанной дисгенезии гонад и при мужском псевдогермафродитизме с кариотипом XO/XY.

#### КЛИНИКА

Хотя клиника мужского псевдогермафродитизма чрезвычайно разнообразна, а фенотипически больные представляют собой все возможные переходы от почти нормальных мужчин до почти нормальных женщин, не существует сколько-нибудь общепринятой классификации этого состояния. Поскольку можно представить себе много различных вариантов патогенеза, приводящих к разнообразным клиническим проявлениям, большинство классификаций основывается именно на клинической картине. Наиболее рациональной автору представляется классификация, предложенная Jones (1965), который разделил это заболевание на следующие формы:

А. Маскулинизирующая форма:

1) без матки или с рудиментарной маткой и двусторонними яичками;

2) с хорошо развитыми маткой, трубами и с двусторонними яичками или с асимметрией развития яичек.

Б. Феминизирующая форма с рудиментарной маткой или без нее.

**Феминизирующая форма (тестикулярная феминизация).** Это наиболее четко очерченная форма мужского псевдогермафродитизма, название которой «тестикулярная феминизация» было дано Morris (1953). В краткой формулировке Flor и др. (1962) наиболее важные клинические симптомы заболевания следующие: женский фенотип, наличие хорошо развитых молочных желез, гипоплазия малых половых губ, слепое неглубокое влагалище, отсутствие внутренних женских половых органов (крайне редко они имеются, но резко гипопластичны), наличие двух яичек, обычно полностью лишенных сперматогенеза, часто с тубулярными аденомами, скудное или полностью отсутствующее



Рис. 27. Половые органы новорожденной.

Длина девочки 51 см, вес 3700 г. Половой хроматин отсутствует. Большие половые губы вытянуты, в правой хорошо видно яичко, малые половые губы развиты. Ниже основания клитора имеется одно отверстие. У больной имеется мужской псевдогермафродитизм.



вторичное оволосение, наличие семейной предрасположенности. У больных отсутствует половой хроматин и имеется мужской кариотип XY (рис. 27, 28).

До настоящего времени описано очень много случаев заболевания, в том числе и в советской литературе (Б. К. Велизаде,

Л. И. Аруин, 1963; Т. А. Кидрук и др., 1964; И. Г. Голубева, А. Л. Кууз, 1964; З. Чупр, Ф. Кучера, 1965; М. Г. Арсеньева и др., 1966).

Как было видно из краткой характеристики синдрома, наружные половые органы полностью феминизированы. Нет и гипертрофии клитора, так как при наличии последней больных следует относить к маскулинизирующей форме (Morris, Mahesh, 1963). Влагалище у больных открывается нормально по женскому типу, и вход в него обычно прикрыт девственной плевой. В связи с таким строением гениталий больные всегда считаются женщинами. Внутренние половые органы чаще всего представлены эпидидимисом и семявыносящим протоком. На основании изучения 181 случая синдрома Morris, Mahesh (1963) считают наиболее характерным отсутствие матки, но в отдельных редких случаях мюллеровы производные, хотя и рудиментарные, с одной или обеих сторон имеются (Goldberg, Maxwell, 1948; Netter и др., 1958). Из 8 больных, наблюдавшихся Bergada и др. (1962), у всех было влагалище, заканчивающееся слепо; у 6 больных имелись семявыносящий проток, эпидидимис, не было мюллеровых структур, у 1 больного была рудиментарная матка и одна труба,

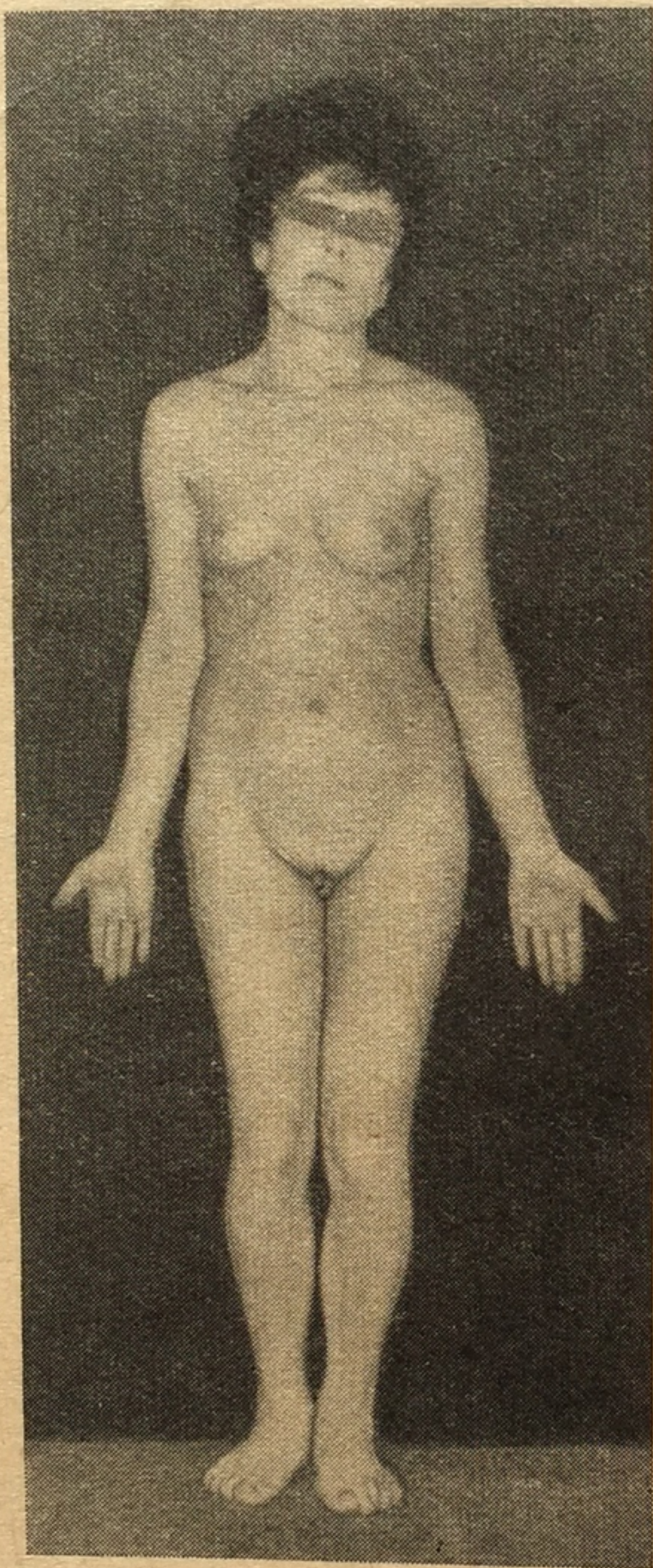


Рис. 28. Больная 34 лет с тестикулярной феминизацией.

Кариотип XY. Яички расположены в паховых каналах, в левом яичке — андробластома. Влагалище глубиной 4 см, половая жизнь с 32 лет.

а у 1 больного имелся лишь тяж, в котором гистологически обнаружались структуры, подобные миометрию.

Гонады у больных могут располагаться либо в брюшной по-



лости, либо в паховых каналах или в толще половых губ. Нередко имеется паховая грыжа, в мешке которой находятся яички. Ранее считалось, что строение гонад обычно соответствует крипторхичным яичкам с полным или почти полным отсутствием сперматогенеза, перитубулярным фиброзом, иногда гиперплазией лейдиговских клеток (Ward-McQuaid, 1950; Morris, Mahesh, 1963), но в отдельных случаях в просвете канальцев находили единичные сперматозоиды (Maggi, 1949). Проведенное недавно сравнительное исследование строения яичек при тестикулярной феминизации и при крипторхизме показало, однако, наличие существенных различий. При тестикулярной феминизации средний диаметр канальца 0,7 мм, канальцы атрофичны, некоторые из них гиалинизированы, в них отсутствует сперматогенез, сертолиевы клетки лежат одним слоем, ядра их гиперхроматичны, соединительная ткань вокруг канальцев рыхлая, увеличено число лейдиговских клеток, которые содержат темные гранулы в цитоплазме, часто бывает периваскулярный фиброз. С другой стороны, при крипторхизме средний диаметр канальца достигает 1,5 мм, многие из них гиалинизированы, но в некоторых сохранен сперматогенез, сертолиевы клетки уменьшены в числе и размерах, ядра их трудно различимы, перитубулярная соединительная ткань плотная, гиперплазии лейдиговских клеток нет, эти клетки гранул не содержат, сосудов в яичке мало, и они часто склерозированы (O'Leary, 1965). Как видно, имеются существенные различия в строении яичек при крипторхизме и при тестикулярной феминизации. Это показывает, что причина повреждения яичек при последней лежит в генетическом аппарате, а не в воздействии тепла брюшной полости.

Чрезвычайно важным и серьезным клиническим признаком является частое развитие опухолей в яичках при тестикулярной феминизации. Еще в 1953 г. Morris указал, что из 82 больных у 7 имелись опухоли; позднее было описано еще немало таких больных (Neubecker, Theiss, 1962; Л. Ламбрев, 1965; М. Г. Арсеньева и др., 1966, и др.), а по сводным данным Morris, Mahesh (1963), у больных старше 30 лет злокачественные опухоли яичек были в 22% случаев.

Строение тела у больных женское, рост нормальный или высокий, молочные железы хорошо развиты, но если в детстве была произведена кастрация, то они не развиваются. Оволосение на лобке отсутствует или крайне скудное.

Многочисленные исследования посвящены изучению образования гормонов у больных и попытке коррелировать полученные данные с клинической картиной. Выделение суммарных 17-кетостероидов у больных обычно находится в нормальных пределах (Ward-McQuaid, Lennon, 1950; Beatty и др., 1953; Ikko и др., 1959), а у отдельных больных даже повышено. Выделение



андростерона и этиохоланолона нормально (David и др., 1965). Уровень тестостерона в плазме крови у больных такой же, как у здоровых мужчин (Southren и др., 1965; Deshpande и др., 1965; Pion и др., 1965). Выделение эстрогенов находится в нижних пределах нормы для женщин или снижено (Wachstein, Scorza, 1951; Netter и др., 1958; Ikkos и др., 1959; Salassa и др., 1961; Deshpande и др., 1965. При этом доказательством тестикулярного происхождения эстрогенов является то, что в v. spermatica концентрация эстрогенов в 10 раз выше, чем в периферической вене (Pion и др., 1965), а после кастрации уровень эстрогенов резко падает (Cavallero, Zanardi, 1953). Введение больным хорионического гонадотропина показало усиление синтеза ими эстрогенов (David и др., 1965). Если подавить кору надпочечников дексаметазоном, а гонады стимулировать хорионическим гонадотропином, то обнаруживается, что яички у больных реагируют нормально, но обладают повышенной способностью синтезировать эстрогены (Barjon и др., 1964). Однако при стимуляции хорионическим гонадотропином возрастает и выделение яичками андрогенов (Pion и др., 1965).

Выделение гонадотропинов мочой у больных нормально (Beatty и др., 1953; Netter и др., 1958) или повышено (Goldberg, Maxwell, 1948; Salassa и др., 1961) и еще более возрастает после кастрации (Jones, Scott, 1958).

**Маскулинизирующая форма.** Патогенез ее связан с нарушением образования яичками эмбриональных инкретов и с таким образованием ими андрогенов, которое приводит к недостаточной для мужчин; но все же отчетливой маскулинизации наружных половых органов. Кроме того, в пубертатный период образование андрогенов еще более повышается, что ведет к вирилизации больных.

Внешний вид и строение половых органов представляются весьма разнообразными (рис. 29—31). В большинстве случаев вторичное оволосение весьма невелико или совершенно отсутствует. Наружные половые органы могут иметь самое разнообразное строение — от почти нормального мужского до почти нормального женского. Фаллус можно представить себе в одних случаях как гипертрофированный клитор, в других — как недоразвитый половой член. Уретра не проходит в толще полового члена, а открывается у его основания на промежности. У некоторых больных отсутствуют и мюллеровы и вольфовы производные и очень малы яички. Крайним случаем является почти полное отсутствие яичек, когда на серийных срезах удается обнаружить лишь каналцы, напоминающие эпидидимальные, и клетки, напоминающие лейдиговские. При этом с обеих сторон имеются трубы, матка, нередко бывают и семявыносящие протоки, нередко гипоспадия; часть таких больных имеет женский, часть — мужской паспортный пол (Bergada и др.,

1962). Наблюдения показали, что лишь в достаточной мере (трубы), а у 18 на строение. Влагалище у остальных. У 4 матка, у 14 с обеих семявыносящих с обеих сторон труб с одной стороны труб — семявыносящих Яички у больных находятся в брюшной полости в паховых каналах. Обычно уменьшено количество канальцев. В них могут быть предпубертатные строение канальцев, lined by клетками, с ми и сперматocyтaми. Пубертатных больных склероз канальцев, но булярный фиброз; в случаях сперматогенные

Рис. 29. Больная 19 псевдогермафродит. Рост 165 см. С рождения у нее удален. Оволосение в области белой линии живота, яички, половые губы не развиты. Влагалище глубиной 8 см. Матка отсутствует. В брюшной полости отсутствуют канальцы. Удалены яички размером 1х1 см. Гистологически: в яичках протоки, выстланные эпителием, местами запертые интерстициальной тканью.

вершено отсутствием канальцевым эпителием клеток (Bergada и др., 1965). Интересно отметить изменения в трубах на периферии и канальцев клеток и



1962). Наблюдения над 19 больными (Bergada и др., 1962) показали, что лишь у одного наружные половые органы были в достаточной мере мужскими (и у этого больного имелись трубы), а у 18 наружные гениталии имели неопределенное строение. Влагалище отсутствовало у 5 больных и было слепым у остальных. У 4 больных была матка, у 14 с обеих сторон были семявыносящие протоки, у 4 — с обеих сторон трубы, у одного — с одной стороны труба и с обеих сторон — семявыносящий проток.

Яички у больных обычно находятся в брюшной полости, но могут быть в паховых каналах и даже в мошонке. Обычно в них резко уменьшено количество семенных канальцев. В них может сохраняться предпубертатное строение, с сертолиевыми клетками, сперматогониями и сперматоцитами, а у постпубертатных больных обычно имеется склероз канальцев, нередко перитубулярный фиброз; в отдельных случаях сперматогенные элементы со-

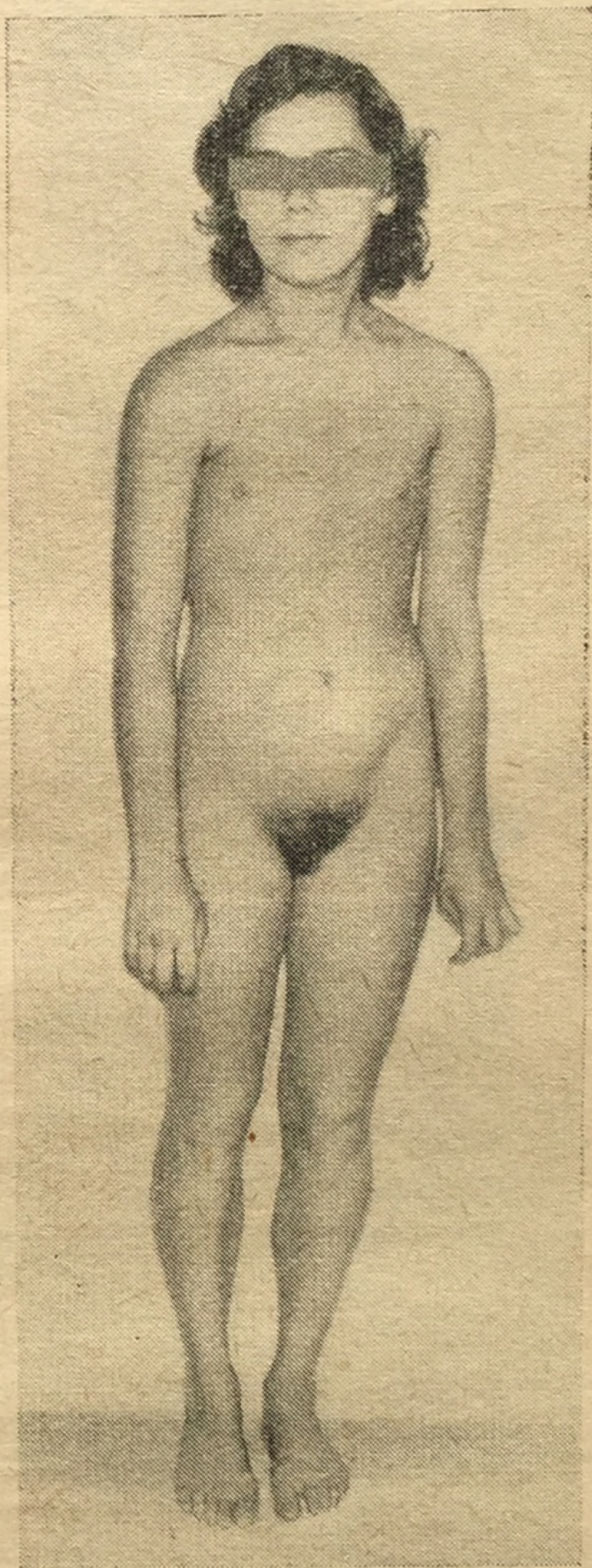


Рис. 29. Больная 19 лет с мужским псевдогермафродитизмом.

Рост 165 см. С рождения увеличен клитор (в 18 лет удален). Оволосение верхней губы, под мышками, белой линии живота, ягодиц, лобка. Малые половые губы не развиты, большие атрофичны. Влагалище глубиной 8 см, вход в него сужен. Матка отсутствует. В брюшной полости у внутренних отверстий паховых каналов обнаружены и удалены яички размером  $1 \times 0,8$  см; имелись нормального строения эпидидимис и семявыносящий проток. Гистологически: в яичках канальцы небольшого диаметра, выстланы только сертолиевым эпителием, местами заустевают, слабое развитие интерстициальной ткани склероз стромы.

вершенно отсутствуют, и тогда канальцы выстланы только сертолиевым эпителием. Нередко бывает гиперплазия лейдиговских клеток (Bergada и др., 1962). Как указано выше, такие значительные изменения яичек характерны для постпубертатного периода, но иногда бывают и у детей 7—11 лет (Boczowski, Teter, 1965). Интересно отметить, что у 4 больных с наличием матки и труб на периферии тестикула были обнаружены скопления кортикальных клеток и строма типа овариальной (Bergada и др.,



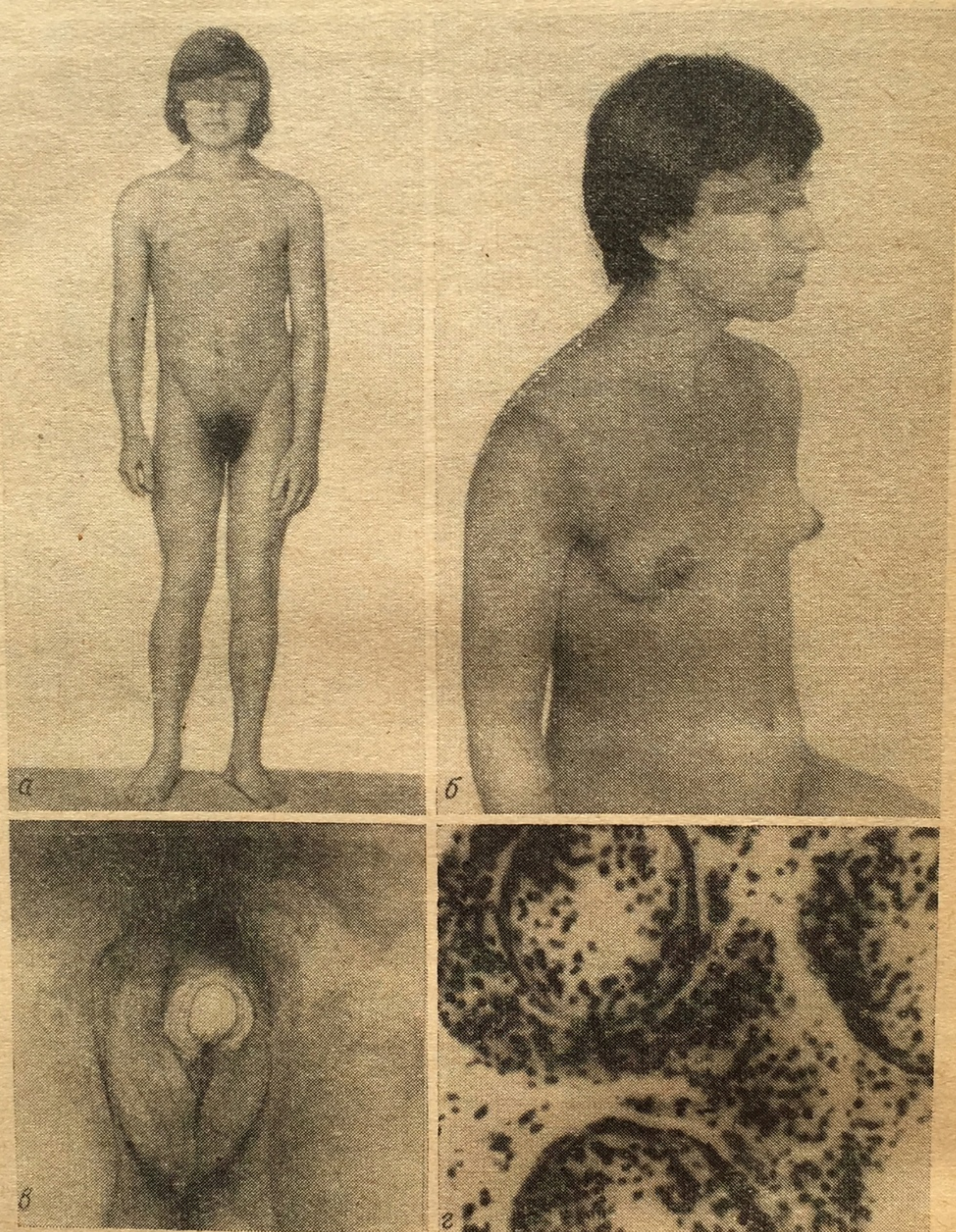
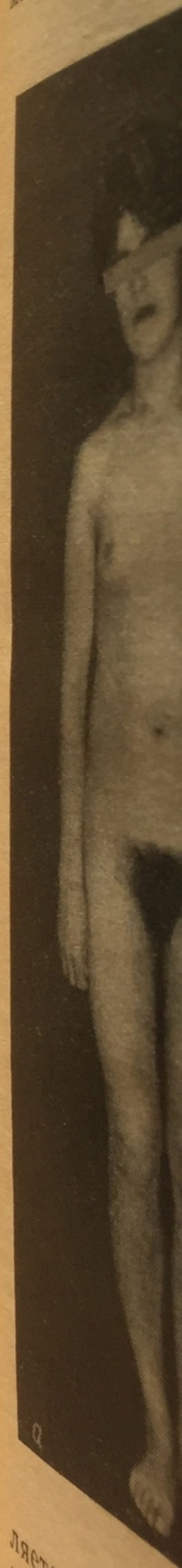


Рис. 30. Больная 16 лет с мужским псевдогермафродитизмом.

Рост 162 см. Половой хроматин отсутствует. Кариотип XY. С 12 лет появление и с 14 лет резкое прогрессирование гипертрихоза. Молочные железы отсутствуют. Клитор длиной 5 см, ниже его основания — отверстие уретры, еще ниже на 0,5 см — вход во влагалище длиной 4 см. В толще половых губ — яички: резкое недоразвитие семенных канальцев с отсутствием сперматогенных элементов и пролиферацией сертолиева синцития. Базальные мембраны канальцев местами утолщены, гиалинизированы, между канальцами — разрастание интерстициальной ткани, образующей широкие тяжи или узловые скопления.  
 а — внешний вид больной; б — вид больной через год после операции и начала лечения эстрогенами; в — вид наружных гениталий; г — гистологическое строение яичка.

1962а). Это показ  
 гермафродитизма  
 В пубертатный  
 мой заболевания



ляется растител  
 ваются молочны  
 еще более увели  
 наступает феми  
 лезни в пуберт  
 ную тактику.



1962а). Это показывает родство такой формы мужского псевдогермафродитизма с истинным гермафродитизмом.

В пубертатный период больные с маскулинизирующей формой заболевания обычно начинают вирилизироваться — появ-

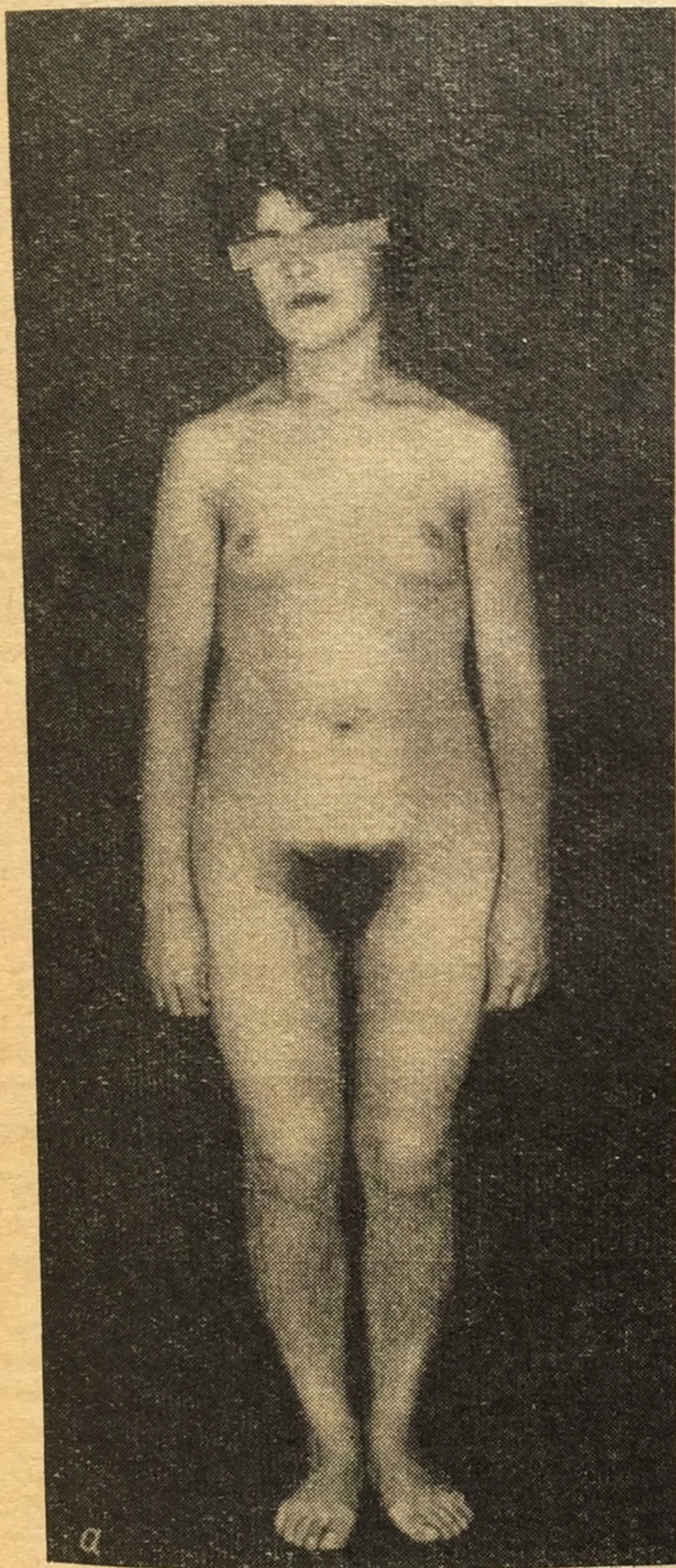
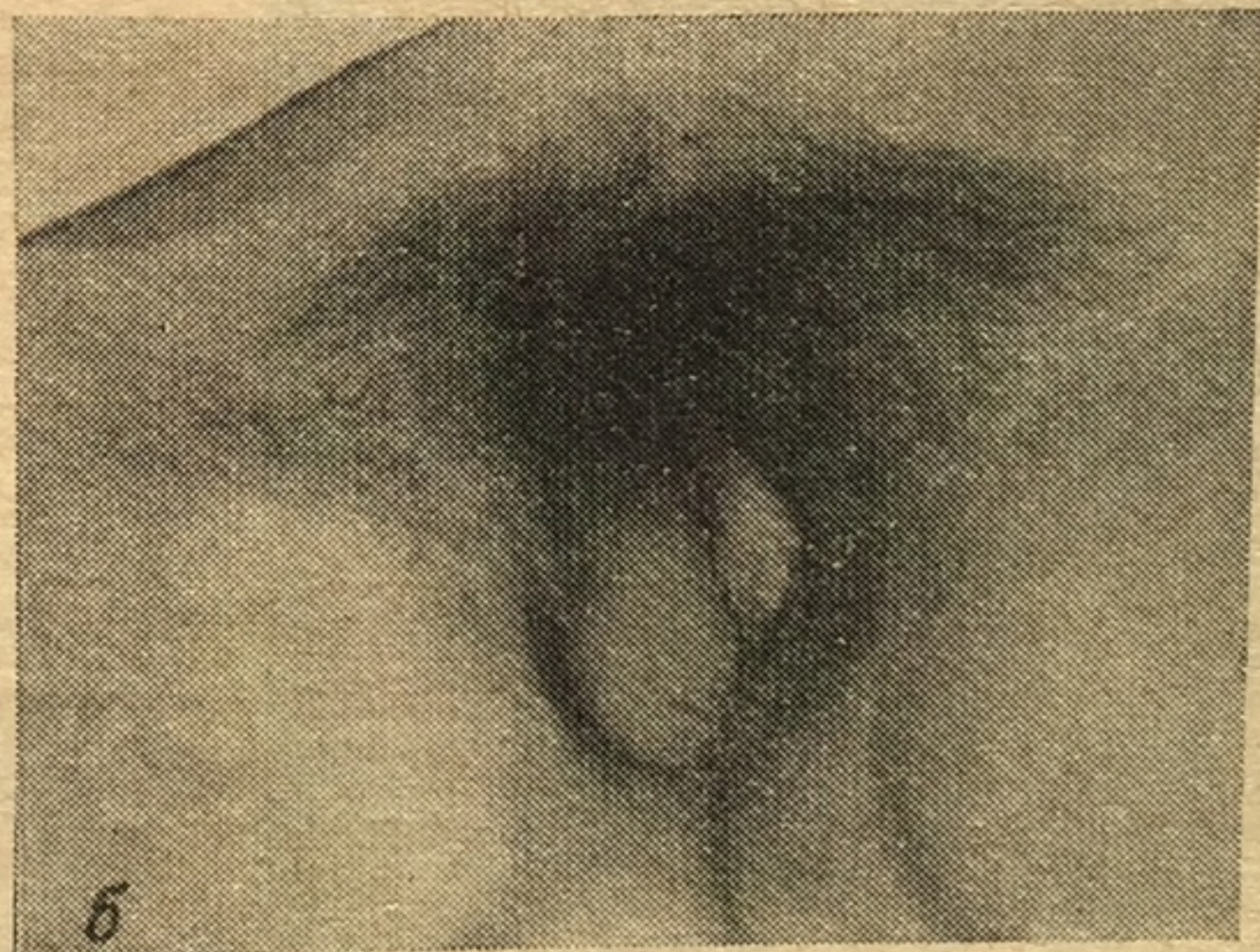


Рис. 31. Больная 27 лет с мужским псевдогермафродитизмом.

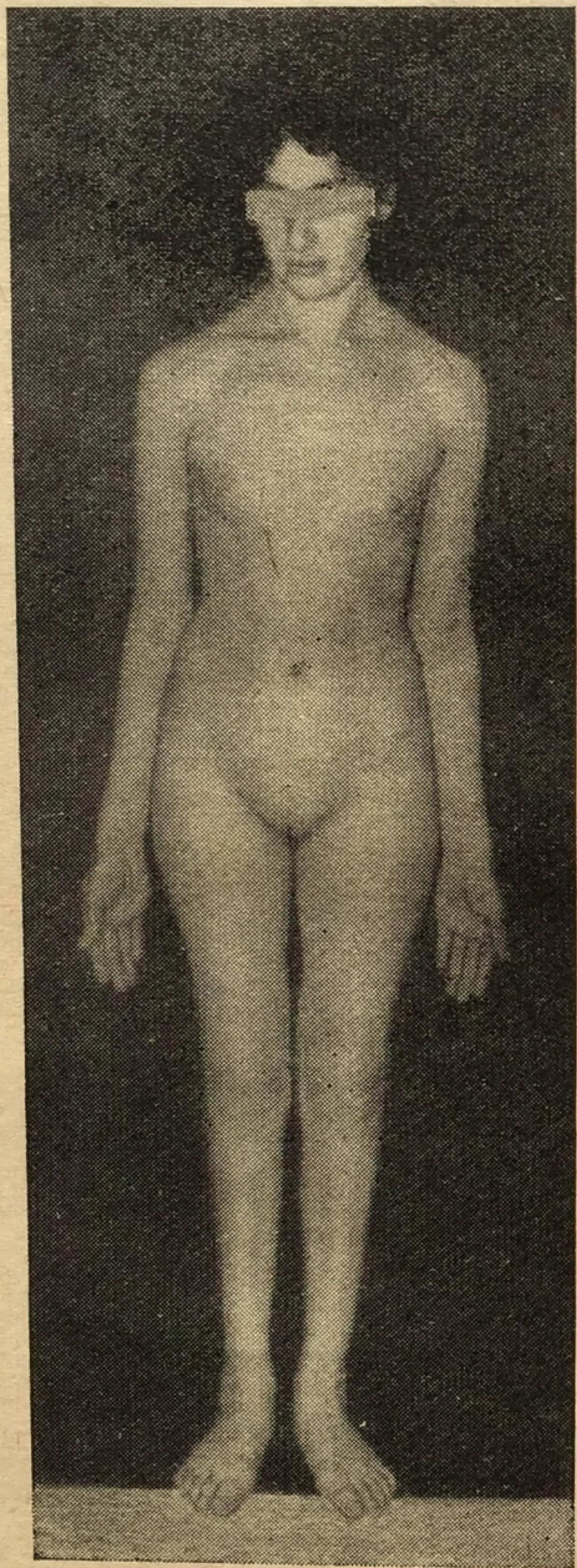
Рост 165 см. Половой хроматин отсутствует. С 15 лет несколько увеличились молочные железы. С юности гипертрихоз. Растительность на лобке по женскому типу, но с переходом на бедра. Клитор длиной 3 см, кожа больших половых губ морщинистая, пигментированная, на 2,5 см ниже основания клитора — отверстие уретры, влагалище отсутствует. Яички с придатками в правой большой половой губе  $6,5 \times 4,5 \times 4$  см и у наружного отверстия левого пахового канала  $5 \times 5 \times 4,5$  см. Произведен кишечный кольпопоз. У данной больной была незначительная феминизация и имелись элементы вирилизации. Четкая женская психосексуальная ориентация. Данная форма стоит ближе к вирилизирующей форме мужского псевдогермафродитизма, чем к тестикулярной феминизации. а — внешний вид больной; б — вид наружных гениталий.



ляется растительность на теле по мужскому типу, не развиваются молочные железы, ломается голос, появляются угри, еще более увеличивается клитор. В отдельных случаях, однако, наступает феминизация, и такая незакономерность течения болезни в пубертатный период в большой мере затрудняет лечебную тактику.



Гормональные исследования показывают нормальное или слегка сниженное выделение суммарных 17-кетостероидов при сниженном выделении в их составе андростерона и этиохола-  
нолона (Evans, Riley, 1953; Schoen и др., 1955; Kika и др., 1957),  
выделение эстрогенов ниже, чем у здоровых женщин (Evans,  
Riley, 1953; Kase, Morris, 1965), а  
выделение гонадотропинов у неко-  
торых больных нормально, а у не-  
которых повышено в 2—8 раз  
(Evans, Riley, 1953; Schoen и др.  
1955).



Необычный случай описан Dew-  
hurst и др. (1963) — при женском  
фенотипе у больной имелось неко-  
торое срастание скротолабиальных  
складок и незначительная гипертро-  
фия клитора, полностью отсутство-  
вали матка, трубы и влагалище,  
а гонады представляли собой соеди-  
нительнотканые рудименты с эле-  
ментами вольфовых ходов. Карио-  
тип был XY. По всей вероятности,  
патогенез синдрома был связан  
с исчезновением яичек на среднем  
этапе морфогенеза, а клиника нахо-  
дится в определенной мере на гра-  
ни между мужским псевдогерма-  
фродитизмом и анорхизмом.

Недавно показано, что при од-  
ной из разновидностей маску-

Рис. 32. Больная 19 лет с евнухоидной  
формой тестикулярной феминизации.

Рост 159 см. Половой хроматин отсутствует. Ка-  
риотип XY. Отсутствие оволосения под мышками  
и на лобке. Наружные гениталии гипопластичны.  
Урогенитальный синус, глубина влагалища 5 см.  
Яички — в толще больших половых губ, в правом  
яичке — андробластома.

линизирующей формы заболевания имеется не столь выражен-  
ная, лишь частичная, и к тому же наступающая довольно  
поздно — в пубертатный период — вирилизация. Для таких боль-  
ных характерным является женский паспортный пол при рож-  
дении (лишь у некоторых из них имеется незначительная ги-  
пертрофия клитора), но в пубертатный период наступает выра-



женная маскулинизация. Как и при других разновидностях синдрома, имеется мужской кариотип XY, яички с обеих сторон, отсутствуют мюллеровы структуры. Влагалище слепое. Наружные половые органы в детстве несомненно женские и лишь в пубертатный период приобретают характер амбисексуальных. В пубертатный период в той или иной степени развивается вторичное оволосение по женскому типу, немного развиваются и молочные железы, но телосложение скорее мужское — широкий плечевой пояс, а также длинные конечности. Гистологическая картина яичек у больных такая же, как при других разновидностях маскулинизирующей формы заболевания. В пубертатный период у больных имеется нормальное или повышенное выделение мочой 17-кетостероидов. Характерным является также наличие наследственного предрасположения — из 7 больных 5 были из одной семьи, и у 6 из 7 детей родители находились в кровном родстве (Philip, Trolle, 1965).

Описана евнухоидная форма синдрома (рис. 32), при которой отсутствуют молочные железы, влагалище, вторичное оволосение; выделение гонадотропинов низкое, и яички гистологически соответствуют картине гипогонадотропного гипогонадизма (Jirasek, 1966).

Такие больные являются как бы переходной формой от маскулинизирующего мужского псевдогермафродитизма к феминизирующему.

#### ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз и дифференциальный диагноз различных форм мужского псевдогермафродитизма не всегда прост. В наиболее типичных случаях тестикулярной феминизации отсутствие матки, неглубокое влагалище, женский фенотип, отсутствие полового хроматина позволяют поставить правильный диагноз. Диагноз облегчается, если в половых губах или паховых каналах удастся определить гонады. Если отсутствует феминизация, диагноз ставится в большей мере предположительно. В таком случае приходится дифференцировать от смешанной дисгенезии гонад. Следует помнить, что при последней имеются матка, трубы и нормальное влагалище. В случаях же мужского псевдогермафродитизма мюллеровы производные обычно полностью отсутствуют. То же относится и к тем случаям мужского псевдогермафродитизма, при которых нет гипертрофии клитора, но имеется урогенитальный синус. При простой аплазии матки у больных имеется половой хроматин.

Дифференциальный диагноз между мужским псевдогермафродитизмом с вирилизацией и мужским гипогонадизмом проводится на основании обнаружения мюллеровых производных и влагалища, что доказывает нарушение андрогенной функции яичек еще в эмбриональный период. Следует помнить, что



четкой грани между гипогонадизмом с гипоспадией и наименее выраженными формами мужского псевдогермафродитизма не существует. Вообще решающим в установлении диагноза мужского псевдогермафродитизма является обнаружение яичек у лица с женскими или неопределенными наружными гениталиями. Вряд ли можно сомневаться, что в группу мужского псевдогермафродитизма в настоящее время объединяются весьма различные состояния. Известны некоторые общие черты их патогенеза, но явно недостаточно выяснены те различия в патогенезе, которые столь разительно проявляются в фенотипе. Если с очень большой вероятностью можно предсказать, как будет развиваться заболевание в будущем у девочек с дисгениезией гонад или с врожденной гиперплазией коры надпочечников, то в настоящее время рискованно ставить прогноз у детей с мужским псевдогермафродитизмом, так как степень вирилизации, которая наступает в пубертатный период, лишь в определенной мере, но не абсолютно пропорциональна степени маскулинизации наружных гениталий. Такая оценка, однако, крайне важна для выбора правильного метода лечения. При типичной тестикулярной феминизации прогноз проще, так как в пубертатный период практически всегда наступает феминизация.

#### ЛЕЧЕНИЕ

М / Лечен<sup>и</sup>е мужского псевдогермафродитизма определяется особенностями клинической картины и паспортным полом больных. Последний фактор играет огромную роль, так как уже к возрасту 2—3 лет психо-сексуальная ориентация оказывается закрепленной. Лучше всего, если при очень слабой маскулинизации наружных гениталий больных воспитывают как девочек. Дело в том, что лишь в меньшинстве случаев гениталии в пубертатном периоде достаточно маскулинизируются, чтобы дать возможность больному жить половой жизнью как мужчине. По данным Jones, Wilkins (1961),  $\frac{2}{3}$  мужских псевдогермафродитов следует воспитывать как девочек. При таком подходе нужно произвести лапаротомию и удалить гонады, а если требуется, то произвести клиторэктомию и экстериоризацию влагалища. Ряду больных приходится производить удлинение влагалища, а некоторым из них — и кольпопоз.

Сложнее обстоит дело при более резкой вирилизации. Таких больных эти авторы разделили на три группы. Наиболее благоприятной является та группа больных, у которых имеются матка, трубы и влагалище, но наружные гениталии маскулинизированы. Таким больным показано удаление гонад и коррекция гениталий, а позднее лечение эстрогенами, которое приводит и к феминизации и к появлению регулярных маточных кровоотделений. Если же при такой форме заболевания пас-

В редких с  
чины клитор,  
стал способн  
дена смена по  
Наименьши  
лярная фемин  
влагалища, но  
ском лечении.  
ции этих бол  
опухоли, удал  
старше 20 лет

Особого уп  
называемая а  
ского фенотип  
талиями. Они  
лапаротомии  
яичка, отсутст  
удаётся найт  
(Jones, Wilki  
таких больны  
клеток не б  
(1962) у трех  
производных.



портный пол является мужским и сменить его уже невозможно, приходится прибегать к удалению матки и труб и пластическим операциям с целью приблизить наружные гениталии к мужским. Другая группа больных имеет, наряду с маскулинизированными наружными гениталиями, также неглубокое влагалище, но не имеет матки и труб. В этом случае производят клиторэктомию и хирургическое углубление влагалища. Наиболее трудной является третья группа, когда гениталии явно недостаточны как мужские, но отсутствуют матка и трубы, а также влагалище. Крайне удачным является, если больные имеют женский паспортный пол. В таком случае лечение заключается в кольпопозе и, если требуется, в клиторэктомии, а также в последующем назначении эстрогенов. В тех же случаях, когда паспортный пол является мужским, в раннем детстве его следует сменить на женский, удалить клитор (половой член), а после полового созревания произвести кольпопоз. Если же по возрасту произвести смену пола невозможно, лечение больных безнадёжно и совершенно неэффективно, так как даже большими дозами андрогенов, применяемых длительное время, не удастся добиться значительной маскулинизации наружных гениталий.

В редких случаях, когда у больных имелся большой величины клитор, который при вирилизации в пубертатный период стал способным к нормальной эрекции, была успешно произведена смена пола с женского на мужской (Pavlakis, 1962).

Наименьшие проблемы для лечения представляет тестикулярная феминизация. Некоторые больные требуют углубления влагалища, но большинство не нуждается в таком хирургическом лечении. Особого внимания заслуживает вопрос о кастрации этих больных. Судя по тому, как часто у них возникают опухоли, удаление гонад следует рекомендовать всем больным старше 20 лет, а после удаления гонад назначить эстрогены.

### АНОРХИДИЯ

Особого упоминания заслуживает редкая форма патологии, называемая анорхидией (рис. 33). Речь идет о больных мужского фенотипа, но с крайне недоразвитыми наружными гениталиями. Они имеют нормальный мужской генотип XY, а при лапаротомии у них находят слепо заканчивающийся придаток яичка, отсутствуют мюллеровы производные и влагалище, но не удается найти даже следов гонад. Правда, есть сообщения (Jones, Wilkins, 1961), что при серийных срезах у некоторых таких больных удается обнаружить скопления лейдиговских клеток не более 15 клеток в поперечнике. Ciampalini и др. (1962) у трех больных не нашли ни вольфовых, ни мюллеровых производных. Больные были высокого роста, эпифизарные щели



открыты, фенотип был мужской евнухоидный. Наружные половые органы были мужскими, но гипопластичными, предстательная железа недоразвита, мошонка мала и пуста. У таких боль-

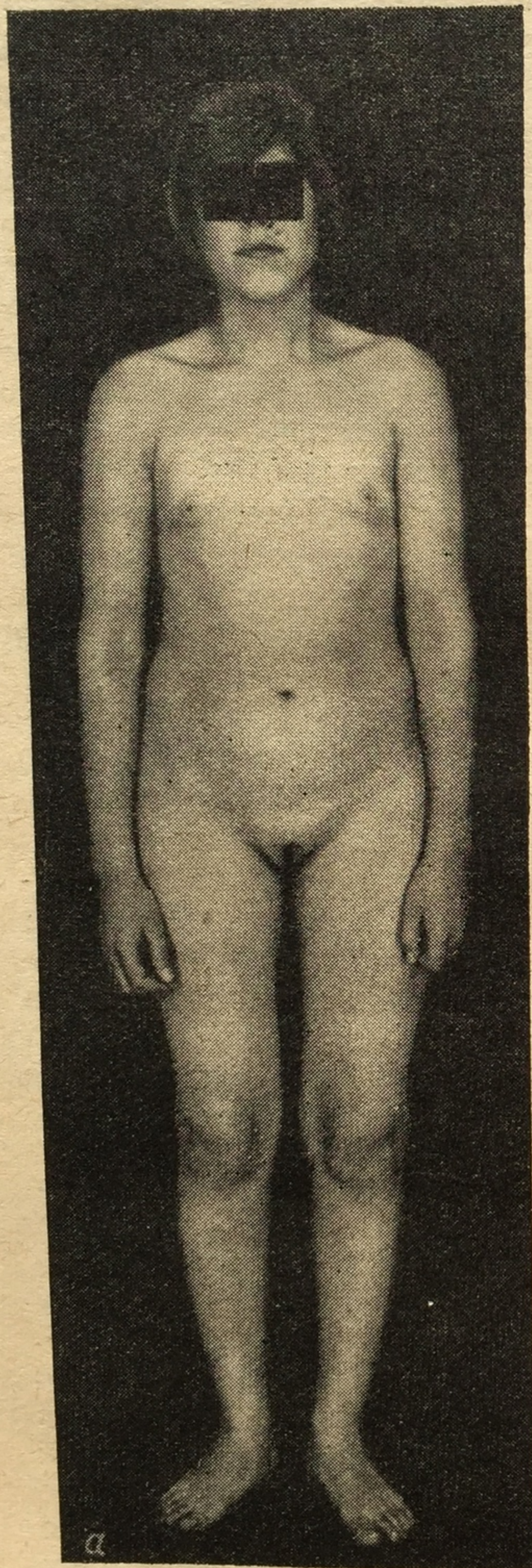
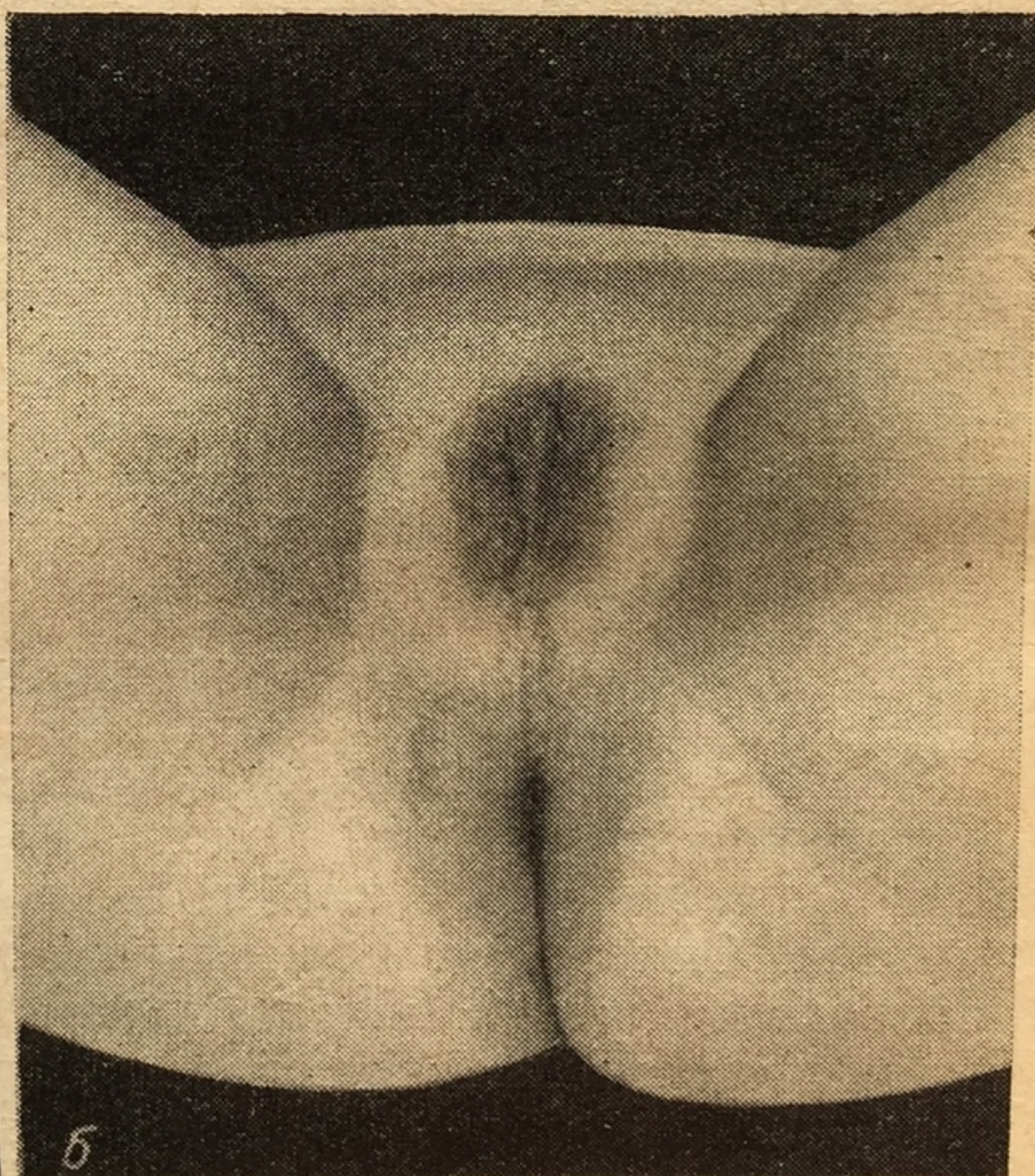


Рис. 33. Больная 24 лет с агонадизмом (анорхидией).

Рост 166 см. Половой хроматин отсутствует. Евнухоидное телосложение, скудная растительность под мышками и на лобке. Незначительное количество железистой ткани в молочных железах. Наружные половые органы представляют собой фаллус длиной 1,5 см, на верхушке которого открывается уретра; крайне слабо развиты складки, а далее до заднего прохода — обычная кожа. При лапаротомии не обнаружено половых протоков. У места ветвления общих подвздошных артерий с обеих сторон имелись образования 1,5×1,5 см, гистологически являвшиеся рудиментами труб и гонад (с рудиментарными канальцами). Произведен кишечный кольпопоз и сформированы наружные гениталии. Психо-сексуальная направленность — выраженная женская.

а — внешний вид больной; б — наружные половые органы (почти полное их отсутствие).



ных снижено выделение мочой 17-кетостероидов и повышено выделение гонадотропинов (Vague и др., 1958; Ciampalini и др., 1962); выделение эстрогенов снижено и не повышается при вве-



дении гонадотропинов. Обычно у больных удается обнаружить семявыносящий проток, который заканчивается слепо или в рудиментарном эпидидимисе.

Отсутствие мюллеровых производных и наличие рудиментарных вольфовых у части больных, а также отсутствие влагалища и пенильная уретра показывают, что эмбриональная функция яичек в первые месяцы развития была нормальной, но потом (около 60 дня) по неизвестной причине яички полностью атрофировались. Причина этого явления неясна. Можно предполагать вредный внешний стимул, например, перекрут семенного канатика (Grob и др., 1957), либо генетический дефект, в пользу чего говорит наличие в ряде семей предрасположения к этому заболеванию (Overzier, Linden, 1956).

Диагноз анорхидии может быть установлен только при тщательном осмотре полости малого таза при операции.

Лечение синдрома проводится андрогенами, и если оно начато в юности, результат получается очень хорошим — половой член может достичь совершенно нормальной величины, ломается голос, появляется оволосение и т. д. (Bergada и др., 1962b). Следует, однако, помнить, что у таких больных андрогены могут вызвать гинекомастию (Ciampalini и др., 1962; Bergada и др., 1962). В таком случае приходится прибегать к мастэктомии, но все же продолжать лечение андрогенами, так как иной терапии нет.

Если же при редком варианте анорхидии и наружные гениталии представляются неопределенными (например, уретра пенильная, но сам половой член имеет длину всего 1—2 см), а паспортный пол женский, то больным показан кольпопоз и лечение эстрогенами.



## 8 ГЛАВА

### ЛОЖНЫЙ ЖЕНСКИЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

#### ВРОЖДЕННАЯ ВИРИЛИЗИРУЮЩАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В 1865 г. итальянский патолог де Креккио в обстоятельной статье «Об одном случае мужской внешности у женщины» описал очень интересное заболевание. «Больной» Джузеппе Марцо при рождении был сочтен девочкой с гипертрофированным клитором. В первые 4 года жизни родители не были уверены в поле ребенка, так как клитор постепенно принял вид полового члена с нерезко выраженной гипоспадией. С 4 лет ребенок воспитывался как мальчик, но потом, когда он уже взрослым решил вступить в брак, ему было отказано в венчании, так как по церковным книгам он числился женщиной. После этого «больной» вел весьма разгульный образ жизни, жил активной половой жизнью, а умер от последствий алкоголизма. На вскрытии были обнаружены матка, трубы, влагалище, открывавшееся в урогенитальный синус, «половой член» представлял собой резко гипертрофированный клитор. Обращали на себя внимание большие надпочечники. Телосложение и оволосение были совершенно мужскими (Creschio, 1865; цит. по Bongiovanni, Root, 1963). Так впервые была детально описана врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, одна из форм женского псевдогермафродитизма. Позднее были описаны такие же случаи, когда из-за гипертрофии клитора больные имели мужской паспортный пол и жили половой жизнью как мужчины (А. Г. Варшавский, 1960), тем более тогда, когда уретра проходила в толще полового члена, а отсутствие яичек можно было объяснить крипторхизмом (Perloff и др., 1953; Matheson, Ward, 1954; Bentinck и др., 1956). Осо-



бая форма заболевания, протекающая с потерей соли и картиной надпочечниковой недостаточности, также впервые была описана у больных еще в прошлом веке (Phillips, 1888).

#### ГЕНЕТИКА

Заболевание не связано с хромосомной аномалией. Ферментные блоки, наблюдавшиеся при врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловлены нарушением наследственной информации. В пользу наследственного генеза заболевания говорят наблюдения за развитием его у однояйцевых близнецов (Schneeberg и др., 1959). Описана гипертензивная форма болезни у двух братьев, отец которых страдал также гипертензией при повышенной продукции минералокортикоидов (Fassbender, 1959). Описана семья, в которой имелись больные врожденной гиперплазией надпочечников либо с синдромом потери соли, либо с пигментацией кожи и гипертензией (Bricaire и др., 1958). Уже к 1950 г. было описано 58 случаев заболевания в 28 семьях, не считая родственников, имевших клинические признаки недостаточности надпочечников (Bentinck и др., 1950). Позднее были описаны семьи с несколькими больными синдромом потери соли (Knudson, 1951), а также семья, в которой все трое дочерей и один сын из двух страдали врожденной гиперплазией надпочечников (Stewart, 1960).

Наследственный характер заболевания можно было бы подтвердить, если бы можно было выявить более слабые степени нарушений у родственников — клинически здоровых лиц, предполагая, что они являются гетерозиготными носителями этого гена. Действительно, исследования выделения стероидов у 8 детей в семье, где имелся один больной, выявили нарушения еще у 2 здоровых детей, хотя эти изменения были количественно нерезки (Hill, 1960). Обширное исследование было проведено в 56 семьях, в которых из 181 ребенка было 76 больных. Обычно при наличии нескольких больных в семье форма заболевания у всех была одинаковой. Обследование родителей 20 больных и 18 здоровых детей показало, что после введения АКТГ выделение мочой прегнантриола у родителей здоровых детей возрастало на 1,06 мг, а у родителей больных детей — на 2,04 мг. Как видно, у клинически здоровых родителей больных детей имелось слабо выраженное нарушение стероидогенеза, характерное для заболевания (Childs и др., 1956). Правда, последующая работа Bongiovanni и др. (1964) не выявила повышения уровня прегнантриола в плазме у гетерозиготных носителей ни до, ни после нагрузки АКТГ.

Для выяснения характера наследования нельзя брать все семьи, где имеется хотя бы один больной, так как это создает нерепрезентативную группу семей — ведь при рецессивном



наследовании можно ожидать большого количества семей, в которых есть всего 1—2 ребенка, и они здоровы. Если же брать для расчета только семьи с 7 детьми и больше, то оказывается, по материалам 8 таких семей, что больные дети составляли 25% общего числа детей. Это точно соответствует ожидаемому числу при рецессивном аутосомном наследовании (Bentinck и др., 1952). В генетике заболевания, однако, немало неясных вопросов. Неясно, например, почему у гомозигот, т. е. у больных, дефект стероидогенеза неполный; нет уверенности в том, что заболевание не является проявлением действия множественных аллелей, а не одного гена. Возможно, синдром потери соли зависит от иного гена, нежели вирильная форма болезни. Если исходить из принятой теории рецессивного аутосомного наследования и знать частоту распространения заболевания, можно рассчитать распространенность патологического аллеля среди населения. К сожалению, известна лишь примерная частота заболевания, которая, к тому же, оказывается в различных странах весьма разной. Если исходить из частоты заболевания в США, то гетерозиготным носителем является один человек из 130, а если исходить из данных заболеваемости в Швейцарии, то один из 35. В любом случае аномальный аллель не относится к числу очень редких.

Знание генетического характера патологии может в отдельных случаях помочь своевременной диагностике. Нами наблюдалась беременная, у которой двое детей (мальчики) погибли в первый месяц жизни при картине выраженной рвоты и обезвоживания, при этом на вскрытии у одного из них были обнаружены большие надпочечники. Во время третьей беременности было высказано предположение, что и этот ребенок может страдать тем же заболеванием, а именно врожденной гиперплазией коры надпочечников с синдромом потери соли. Хотя у новорожденной девочки не было картины женского псевдогермафродитизма, в возрасте 3 недель у нее начался синдром потери соли; мать, предупрежденная о необходимых мерах, сразу обратилась в стационар, где и было начато лечение. В настоящее время ребенок получает лечение кортикоидами и развивается нормально.

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По имеющимся данным, в штате Мериленд (США) один случай заболевания приходится на 67 000 рождений (Childs и др., 1956). Однако среди больных значительно преобладали девочки. Поскольку заболевание у девочек значительно легче диагностируется, чем у мальчиков, приходится предполагать, что у значительной части больных детей правильный диагноз не был поставлен. Улучшение диагностики ведет к все более частому распознаванию заболевания. Так, в США в 1936—



1949 гг., по данным Wilkins (1956), на 73 000 госпитализированных детей было всего 18 больных. В Швейцарии в 1940—1955 гг. на 70 000 — 25 больных (Prader, 1956), а при улучшении диагностики в 1954—1956 гг. в кантоне Цюрих (Швейцария) один случай заболевания приходится на 5041 рождение (Prader, 1958). Следует ожидать, что среди различных групп населения Земли заболеваемость окажется весьма различной, так как она обусловлена распространенностью генов среди населения той или иной страны, а также частотой кровно-родственных браков.

#### ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание является врожденным, и потому важно учесть, что инкреторная функция надпочечников возникает весьма рано в ходе эмбриогенеза, что подтверждается и морфологическими и биохимическими данными.

Эмбриологически с 9-й недели в надпочечниках уже обнаруживаются  $C_{19}$ -стероиды, к которым относятся и андрогены. Гормоны, задерживающие натрий, обнаруживаются с  $9\frac{1}{2}$  недели и слегка возрастают на 13—16-й неделе, а кортизол — лишь на  $16\frac{1}{2}$ —21-й неделе. После 20-й недели обнаруживается гипоталамо-гипофизарное влияние на надпочечники (Benirschke и др., 1956; Bloch и др., 1956). По всей вероятности, андрогены образуются фетальной корой, а глюкокортикоиды — пучковой зоной окончательной коры.

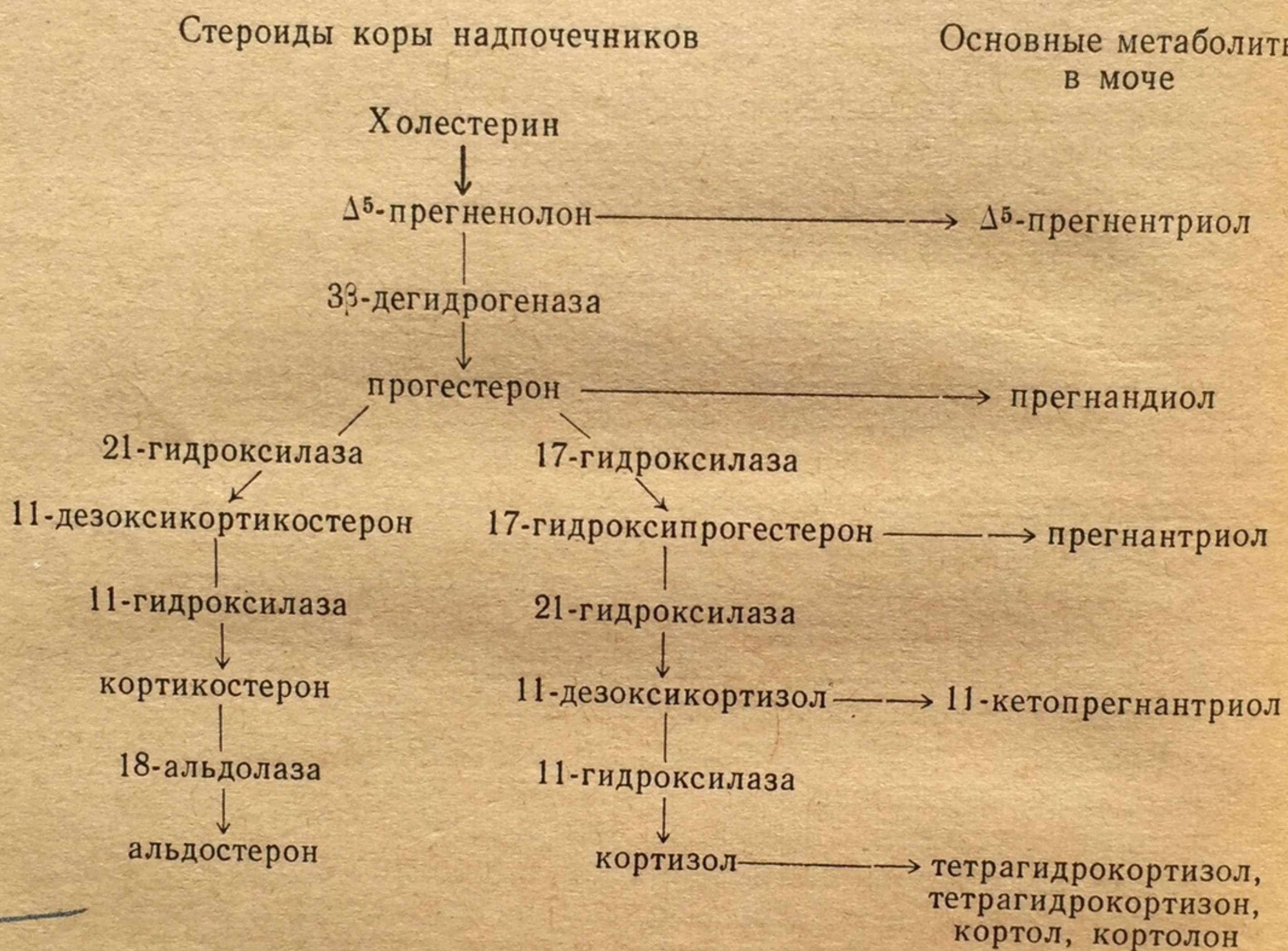
В основе заболевания лежит врожденный, генетически обусловленный дефект стероидогенеза в коре надпочечников, который приводит к изменению синтеза кортизола. Недостаточность образования кортизола ведет к растормаживанию адренокортикотропной функции гипофиза, что в свою очередь приводит к гиперплазии коры надпочечников и повышению образования ими стероидов. Синтез кортизола при этом обычно (за исключением некоторых особых форм заболевания) повышается до нормального, но одновременно резко повышается синтез стероидов, образование которых не нарушено, т. е. андрогенов. Андрогены приводят к вирилизации у плодов обоего пола, что, естественно, сказывается на внешнем виде женских плодов. Поэтому заболевание у девочек относится к группе женского псевдогермафродитизма.

Имеются многочисленные исследования различных сторон стероидогенеза и их нарушений при врожденной гиперплазии коры надпочечников. Для того, чтобы понять сущность нарушений, следует привести принципиальную схему синтеза стероидов. Кора надпочечников является наиболее универсальным местом синтеза стероидов, образуя в существенных количествах не только некоторые специфические стероиды, но и все те стероиды, которые образуются яичками и яичниками. В этой связи



напомним, что закладка всех стероидообразующих желез внутренней секреции происходит в одном и том же месте у дорсальной брыжейки эмбриона. В коре надпочечников имеется определенная специализация синтеза стероидов по зонам. Гидроксирование в положении  $C_{17}$  осуществляется в пучковой и сетчатой зонах, а в положении  $C_{18}$  — только в клубочковой, и, соответственно, только в клубочковой зоне происходит синтез альдостерона.

Принципиальная схема стероидогенеза в коре надпочечников может быть представлена следующим образом:



В схеме представлены только некоторые мочевые метаболиты и лишь одна сторона стероидогенеза — образование глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Нарушения некоторых этапов стероидогенеза лежат в основе отдельных форм врожденной гиперплазии коры надпочечников. Понятно, что при любом энзиматическом блоке нарушается синтез тех стероидов, которые образуются после этого блока, и происходит накопление тех стероидов, синтез которых произошел раньше блока. Все приведенные в схеме кортикостероиды относятся к категории  $C_{21}$ -стероидов, так как имеют в своем составе 21 атом углерода. Андрогены насчитывают лишь 19 атомов углерода ( $C_{19}$ -стероиды). Они тоже происходят из прегненолона либо через образование 17-гидроксипрегненолона, либо через прогестерон. Так образуются дегидроэпиандростерон и  $\Delta^4$ -андростендион.



Последние стероиды могут превратиться в конечном итоге в тестостерон, а из последнего могут образоваться эстрогены ( $C_{18}$ -стероиды).

Важнейшими метаболитами стероидов являются: 17-кетостероиды, которые представляют собой продукты превращения в основном андрогенов, но частично и глюкокортикоидов; 17-гидрооксикортикостероиды, которые представляют собой ряд в основном производных кортизола. Искусственным является выделение особой группы 17-кетогенных стероидов, которые объединяют не только гидрооксикортикостероиды, но также прегнантриол, кортол и кортолон.

При различных формах врожденной гиперплазии коры надпочечников чаще всего страдает 21-гидроксилирование, реже — 11 $\beta$ -гидроксилирование, еще значительно реже бывает дефект 3 $\beta$ -гидроксидегидрогеназы. В любом случае страдает синтез кортизола, что прямо показано по некоторому снижению уровня 17-гидроксистероидов в крови у больных детей (Ely и др., 1953; Prader, 1956). При введении АКТГ концентрация 17-гидрооксистероидов в крови и выделение их мочой не повышаются (Pinsker и др., 1957; Spanag, 1959). В то же время у больных компенсаторно повышена АКТГ-функция гипофиза, что доказано прямым определением адренокортикотропной активности крови (Sydnor и др., 1953; Pinsker и др., 1957; Girard и др., 1965), а при наличии пигментации кожи — также и меланофорной активности (Loewenthal и др., 1958). Повышение адренокортикотропной стимуляции ведет к усиленному образованию стероидов, синтез которых не нарушен и метаболиты которых обнаруживаются в моче в составе нейтральных 17-кетостероидов, а иногда повышается и выделение эстрогенов, видимо, надпочечникового происхождения (Migeon, Gardner, 1952). При введении АКТГ выделение мочой 17-кетостероидов еще больше возрастает (Lelong и др., 1955; Bergstrand и др., 1959). Почти при всех формах заболевания резко повышено выделение прегнандиола и прегнантриола (Fukushima и др., 1961; Е. А. Васюкова и др., 1964).

Хотя при врожденной гиперплазии коры надпочечников доказано существование энзимных блоков, все же обычно эти блоки не являются полными, так что в результате усиленной стимуляции надпочечников достигается компенсация стероидогенеза (Eberlein, Bongiovanni, 1958). Доказательством неполного характера блока является еще большее усиление выделения прегнантриола при пробе с метопироном.

В то время как образование в надпочечниках дегидроэпиандростерона снижено, образование и выделение 11-гидроксиандростендиона значительно повышено, обмен его не нарушен (Bongiovanni, Clayton, 1954; Eberlein, Bongiovanni, 1955; Bradlow, Gallagher, 1959; Gallagher, 1960; Р. И. Скворцова, 1964).



При инкубации срезов надпочечников снижен синтез кортизола из собственных субстратов, а при изучении выделения стероидов мочой выяснено, что несколько нарушено соотношение отдельных фракций — тетрагидрокортизона выделяется больше, чем тетрагидрокортизола, а 11-кетозтиохоланолона больше, чем 11-гидроксиэтиохоланолона (Gallagher, 1960).

Значительно повышено выделение 11-дезоксиг-17-кетогенных стероидов, в основном прегнан-3, 17, 20-триола, прегнан-3, 17-диол-20-она, 20-кетопрегнантриола и прегнантетрола (Bergstrand и др., 1959; Bongiovanni, 1953; Bongiovanni, Eberlein, 1956; Bongiovanni и др., 1959; Butler и др., 1939; Cox, 1959; Eberlein, Bongiovanni, 1955; Hill, 1960; Miller, Dorfman, 1950).

Фракция же 11-оксигенированных 17-кетостероидов содержит большое количество 11-кетопрегнантриола (до 3—9 мкг в сутки при норме до 2 мкг) (Finkelstein, 1959). Это имеет место главным образом у детей: с возрастом выделение его снижается, а выделение прегнантриола повышается (Bergstrand и др., 1960). В целом из всех стероидов, имеющих метильную группу в положении C<sub>21</sub>, 87% составляют прегнантриол, 11-кетопрегнантриол и 20-кетопрегнандиол; каждый из них выделяется в количестве до 0,3—0,45 мг/кг веса при норме не более 0,01 мг/кг (Bongiovanni и др., 1959).

Все эти нарушения приводят к тому, что значительно повышается отношение выделяемых мочой 11-дегидро-17-гидроксистероидов (метаболитов предшественников кортизола) к 11, 17-дегидроксисоединениям (метаболитам кортизола): в норме это отношение равно 0,32, а при врожденной гиперплазии коры надпочечников повышается до 1,1—8,4 (Edwards и др., 1964).

Все указанные изменения укладываются в те, которые следует ожидать при недостаточности 21-гидроксилирования и блоке превращения 17-гидроксипрогестерона в кортизол (Jailer, 1953; Bongiovanni, Eberlein, 1955). Действительно, при введении здоровым лицам 17-гидроксипрогестерона или 21-дезоксикортизола выделение стероидов мочой было подобно тому, которое наблюдается при врожденной гиперплазии надпочечников (Jailer и др., 1955).

Поскольку предшественником кортизола в коре надпочечников является гидроксипрогестерон, недостаточное образование кортизола должно привести к накоплению этого метаболита, что и было доказано при инкубации ткани надпочечников больных (Bongiovanni, Eberlein, 1958; Zander, 1960). Если же к среде добавить 11-дезоксикортизол, то он нормально превращается в кортизол; следовательно, в надпочечниках 11-гидроксилирование происходит нормально, а 21-гидроксилирование нарушено. Впрочем, все же превращение гидроксипрогестерона в дезоксикортизол происходит за счет значительного накопления гидроксипрогестерона как исходного продукта-предшест-



венника. Лишь небольшая часть его при этом превращается в дезоксикортизол, а большая часть либо восстанавливается и выделяется в виде прегнантриола, либо гидроксилируется с образованием 21-дезоксикортизола, позднее превращающегося в 11-кетопрегантриол и прегнантетрол (Finkelstein, 1959). Очень высокое выделение прегнантриола также говорит в пользу того, что достаточное образование  $C_{21}$ -гидроксилированных стероидов происходит лишь при резкой гиперплазии коры надпочечников за счет образования огромных количеств промежуточных продуктов синтеза кортизола (Fukushima, Gallagher, 1957; Eberlein, Bongiovanni, 1958; Cope, 1959). Действительно, рассчитано, что для достаточного превращения 17-гидроксипрогестерона в кортизол надпочечники больных должны работать в 10—100 раз интенсивнее, чем в норме, производя большой избыток гидроксипрогестерона (Bongiovanni, Eberlein, 1958).

Все описанные нарушения, однако, еще не объясняют, почему образуется большое количество андрогенов. Сам 17-гидроксипрогестерон не является андрогеном и не вызывает повышения выделения мочой 17-кетостероидов (Reifenstein, 1956, 1957; Goldzieher, 1957), и в андростерон и этиохоланолон превращается не более 0,2% введенного его количества (Brooks, 1960). Высказано предположение, что АКТГ усиливает два пути синтеза стероидов — кортикостероидов и андрогенов, и при частичной блокаде первого пути усиливается второй (Dorfman, 1956; Gabrilove, 1961). Возможно, имеет место просто значительно меньшая поражаемость образования андрогенов как наиболее древних филогенетически стероидов (Gabrilove, 1961).

Следует учесть еще одно важное обстоятельство. Об образовании андрогенов обычно судят по выделению 17-кетостероидов, а это весьма косвенный показатель, так как большая часть этих стероидов происходит не из активных андрогенов. Лучшей иллюстрацией этого является то, что при кастрации у мужчин выделение 17-кетостероидов падает всего на 7%, а выделение тестостерона — в 60 раз (Gibree и др., 1965). При врожденной гиперплазии надпочечников у детей выделение тестостерона мочой резко повышено до 11—261 мкг в сутки при норме не более 5 мкг (Degenhart и др., 1965). Выделение тестостерона такое, как у взрослых мужчин, и по крайней мере в 10 раз выше, чем у здоровых женщин (Samacho, Migeon, 1963). Следует отметить, что тестостерон, возможно, не вырабатывается в большом количестве корой надпочечников, а в значительной мере образуется на периферии из дегидроэпиандростерона через андростендион (Degenhart и др., 1965).

Кроме приведенной выше принципиальной схемы нарушения стероидогенеза при вирильной форме заболевания, имеются и иные нарушения, приводящие к несколько иным соотношениям стероидов. Так, при гипертензивной форме синдрома



имеется дефект не 21-, а 11-гидроксилирования, что ведет к усиленному выделению мочой метаболита ДОК-20-кетопрегнандиола, а также 20-кетопрегнантриола (Bongiovanni, Eberlein, 1956, 1958; Green и др., 1960). Впрочем, даже при высоком выделении метаболитов ДОК гипертензии может не быть (Gandy и др., 1960).

При одной из разновидностей синдрома с мочой теряется большое количество соли (синдром потери соли), и этот синдром, вероятно, непосредственно связан с более выраженным блоком синтеза кортизола — у таких больных в моче обычно отсутствует тетрагидрокортизон (Bongiovanni, Eberlein, 1958).

За последние годы получен ряд новых данных относительно секреции альдостерона у больных с синдромом потери соли. Выяснено, что скорость секреции альдостерона у таких больных 10 мкг в сутки, а при лишении их натрия — всего 21 мкг, что по крайней мере в 10 раз ниже, чем в норме; это позволяет предполагать при этом синдроме какой-то дефект 21-гидроксилирования прогестерона в ДОК и альдостерон (Bryan и др., 1965). Выделение альдостерона у больных также примерно в 10 раз, а при диете, лишенной натрия, даже в 100 раз ниже нормы; при врожденной гиперплазии коры надпочечников без потери соли выделение альдостерона нормально (Degenhart и др., 1965). Показано, что при вирильной форме заболевания выделение мочой альдостерона, 3-оксиальдостерона и тетрагидроальдостерона-глюкуронида нормальное и возрастает в 3 раза при стрессе или ограничении соли в пище, а при синдроме потери соли выделение этих стероидов очень низкое и не меняется при ограничении соли и стрессе (New и др., 1966). Все эти данные подтвердили прежние представления о сниженной секреции альдостерона (Blizzard и др., 1959) и опровергли представления о якобы повышенном образовании альдостерона при синдроме потери соли (Luetscher, Curtis, 1955; Prader и др., 1955). Раньше выдвигалось также положение о том, что у больных синдромом потери соли якобы повышается секреция альдостерона при пище, лишенной натрия, но одновременно с мочой выделяется какой-то неизвестный стероид, ведущий к потере натрия (Rosemberg и др., 1960). В настоящее время установлено, что никакого особого стероида потери натрия нет (George и др., 1965) и что потеря соли в основном объясняется недостатком альдостерона. Кроме того, прогестерон и 17-гидрокси-прогестерон, в избытке образующиеся при этом синдроме, являются антагонистами действия минералокортикоидов на канальцы почек (Visser, 1965).

Как видно, в стероидогенезе уже много выяснено. Установлена частичная недостаточность 21-гидроксилазы при вирильной форме болезни, более полная недостаточность ее при синдроме потери соли и недостаточность 11-гидроксилазы при гипертен-

живной форме. Промочной метаболитом дится блок стероидокортикотропная функция установлено исследователями (Green и др., 1960). В тям резко повышенной классической схеманиям вирилизма, гипофиза и к вторичной (1951).

Основные клинические симптомы — избыточное образование андрогенов и анаболический эффект. Достоверно, почему так происходит, выяснения. Предположительно, это связано с избытком гонадотропных гормонов. Прежде всего не в половых железах андрогены. Во-вторых, установлено, что в крови и в моче содержится большое количество андрогенов (Johnsen, 1962; Rawlins, 1962; Л. Л. Либерман и др., 1965). Встает вопрос: почему так происходит? При выделении эстрогенов в моче, это может быть связано с действием андрогенов по отношению к половым железам. Действие хорошо известно при применении андрогенов при лечении андрогенов при лечении простатитом, но при этом андрогены постепенно подавляют выделение эстрогенов (В. Г. Баранов и др., 1965).

Изучение морфологии надпочечников у больных с синдромом потери соли. В 32 лет показало, что в надпочечниках достигал 80—90% от нормы. В надпочечниках была гиперплазия. У новорожденных ферменты, участвующие в синтезе стероидов, так называемая ферментная недостаточность, плазмой надпочечников подвергается воздействию и сетчатая зона, х



живной форме. При всех этих формах усиливается выделение мочой метаболитов тех предшественников, ниже которых находится блок стероидогенеза. Одновременно повышается адренокортикотропная функция гипофиза, которая не нарушена, как установлено исследованием с применением метопирона (Frantz и др., 1960). В результате еще не до конца выясненными путями резко повышается образование андрогенов. Согласно классической схеме заболевания, это ведет не только к проявлениям вирилизма, но и к подавлению гонадотропной функции гипофиза и к вторичной атрофии половых желез (Bartter и др., 1951).

Основные клинические проявления синдрома связаны с избытком образования андрогенов, вызывающих вирилизирующий и анаболический эффект. До настоящего времени не выяснено достоверно, почему у больных не происходит полового созревания. Предположение о том, что андрогены у больных тормозят гонадотропную функцию гипофиза, вызывает сомнение. Прежде всего не показано, что даже в выделяемых количествах андрогены могут тормозить гонадотропную функцию. Во-вторых, установлено, что у многих больных в предпубертатный и постпубертатный период в моче обнаруживается значительное количество гонадотропинов (Brown, 1958; Kovacic, 1959; Johnsen, 1962; Pawlikowski и др., 1964; И. В. Голубева, 1964; Л. Л. Либерман и др., 1964; Putelat и др., 1965). В связи с этим встает вопрос: почему у больных даже при удовлетворительном выделении эстрогенов не возникает феминизации? По всей вероятности, это можно объяснить антагонистическим действием андрогенов по отношению к эстрогенам на периферии. Такое действие хорошо проверено, например, при комбинированном применении андрогенов и эстрогенов у больных климактерическим неврозом, когда при определенной комбинации этих гормонов постепенно происходит атрофия влагалищного эпителия (В. Г. Баранов и др., 1965).

Изучение морфологии надпочечников у больных проведено главным образом в прошлом, когда предпринимались попытки лечения больных резекцией надпочечников. Подробное изучение надпочечников у 15 больных женского пола в возрасте 7 дней — 32 лет показало, что вес их значительно увеличен и у взрослых достигал 80—90 г (Jones, Jones, 1954). С возрастом все нарастала гиперплазия сетчатой зоны, толщина ее на разрезе составляла 90% всей коры надпочечника вместо 35% в норме. У новорожденных эта зона выражена очень слабо, и имеется так называемая фетальная сетчатая. Однако у больной гиперплазией надпочечников в возрасте 7 дней, кроме нормально подвергавшейся регрессии фетальной сетчатой зоны, имелась и сетчатая зона, характерная для более позднего возраста и



занимавшая половину толщины коры надпочечников. Клубочковая зона является вероятным местом синтеза минералокортикоидов, она при синдроме потери соли у больных в возрасте до 5 месяцев отсутствовала, но у остальных, не страдавших этим синдромом, была нормальной или даже гиперплазированной. Пучковая зона, в которой образуются глюкокортикоиды, была почти у всех больных нормальной. Резкое увеличение сетчатой зоны при нормальном развитии клубочковой показано также Seelen (1960). В то же время имеются описания ребенка с синдромом потери соли и пигментацией кожи, у которого полностью отсутствовала клубочковая зона (Lewis и др., 1950), а также случая, когда имелась гиперплазия всех зон коры надпочечников с наличием в них гигантских клеток (Loewenthal и др., 1958).

Гистологические изменения в яичниках у больных обычно в предпубертатный период не отмечаются, но у девочек старше 10 лет не бывает овуляции, а у больных 29 и 32 лет в них не было найдено ни примордиальных, ни атретических фолликулов (Jones, Jones, 1954), но у других больных имелись примордиальные фолликулы, фолликулярные кисты (И. В. Голубева, 1964; Putelat и др., 1965) и даже нормальные желтые тела (Pawlikowski и др., 1964). Нередко в постпубертатный период яичники представляются кистозно измененными с утолщенной капсулой, в них бывает гиперплазия гиалусных клеток (Landing 1954). У 3 из наблюдавшихся нами больных в возрасте 5, 16, и 24 лет была произведена лапаротомия. У девочки 5 лет никаких изменений яичников найдено не было, у больной 16 лет имелись фолликулярные кисты; у больной 24 лет были обнаружены фолликулы разной степени развития.

Практика показывает, что при правильном лечении, начатом в 30 лет и даже позднее, появляются менструации, а нередко менструальные циклы являются овуляторными; следовательно, изменения являются обратимыми.

Изменения в яичках определяются тем, что собственное половое созревание подавлено избытком андрогенов. Половые клетки созревают только до стадии сперматогоний, а интерстициальные клетки практически отсутствуют (напомним, что именно они выделяют андрогены) (Wilkins, 1956). Поэтому такие больные рано способны к половой жизни, но не к оплодотворению. В отдельных случаях, однако, сперматогенез не был подавлен (Stewart, 1960b).

Изменения гипофиза выражаются в повышении количества базофилов и скудно гранулированных амфилофов, являющихся источником АКТГ. У леченных больных изменения гипофиза отсутствуют.

В настоящее время различающихся детей тинной и рядом особ 1957; Bongiovanni,



вич, 1961; Bongiovanni, 1962; Г. В. Хоружий, 1964). Хотя почти все случаи относительно протекающей, протеканию потери соли, дромом электролитного дисбаланса, сопровождающегося же при сильном стрессе



## КЛИНИКА

В настоящее время выделяют несколько форм заболевания, различающихся деталями патогенеза, а также клинической картиной и рядом особенностей лечения (Wilkins и др., 1952; Ghins, 1957; Bongiovanni, Eberlein, 1958; Wilkins, 1960; А. Г. Тумило-

Рис. 34. Больной 6 лет с мужским псевдогермафродитизмом.

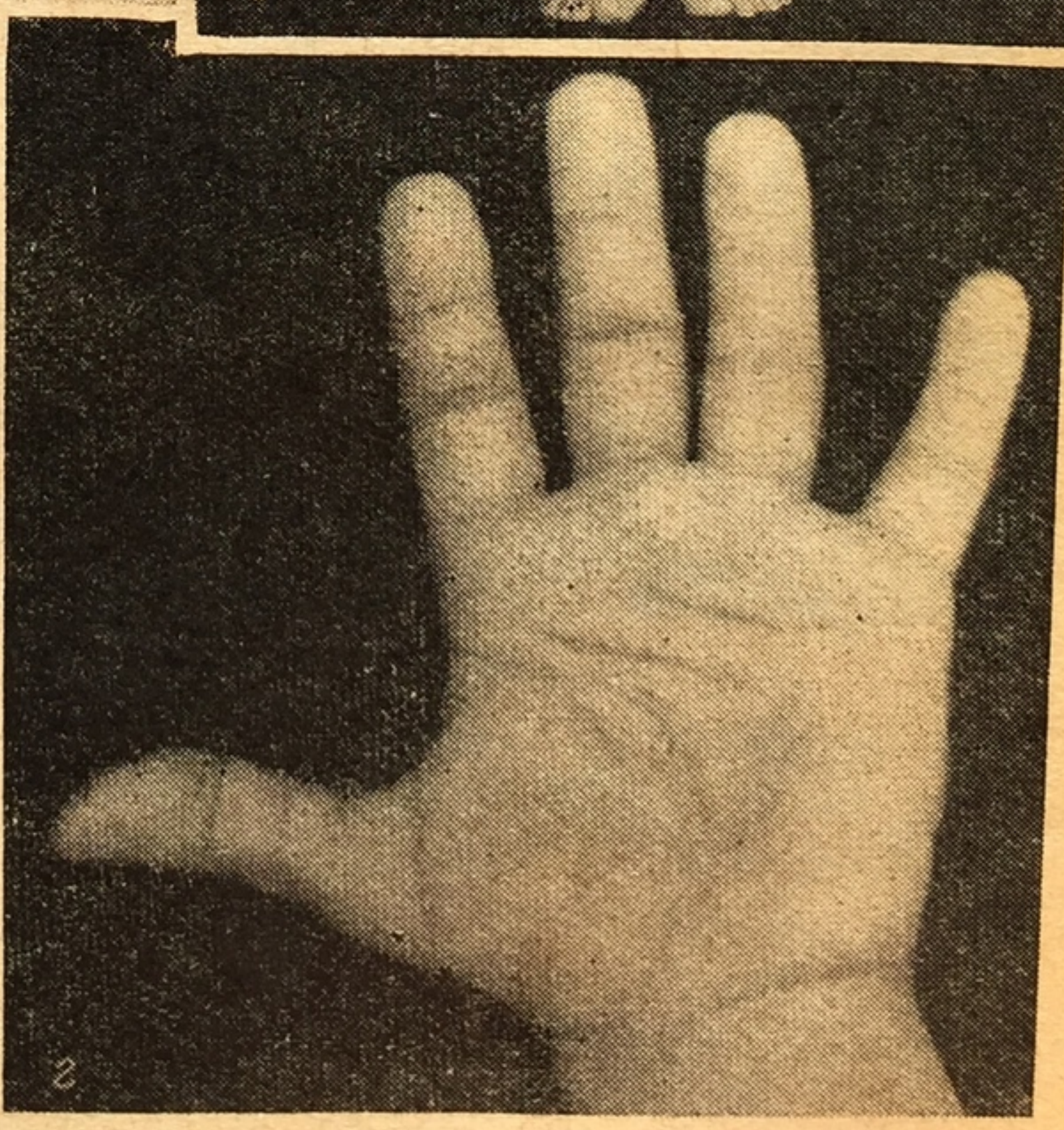
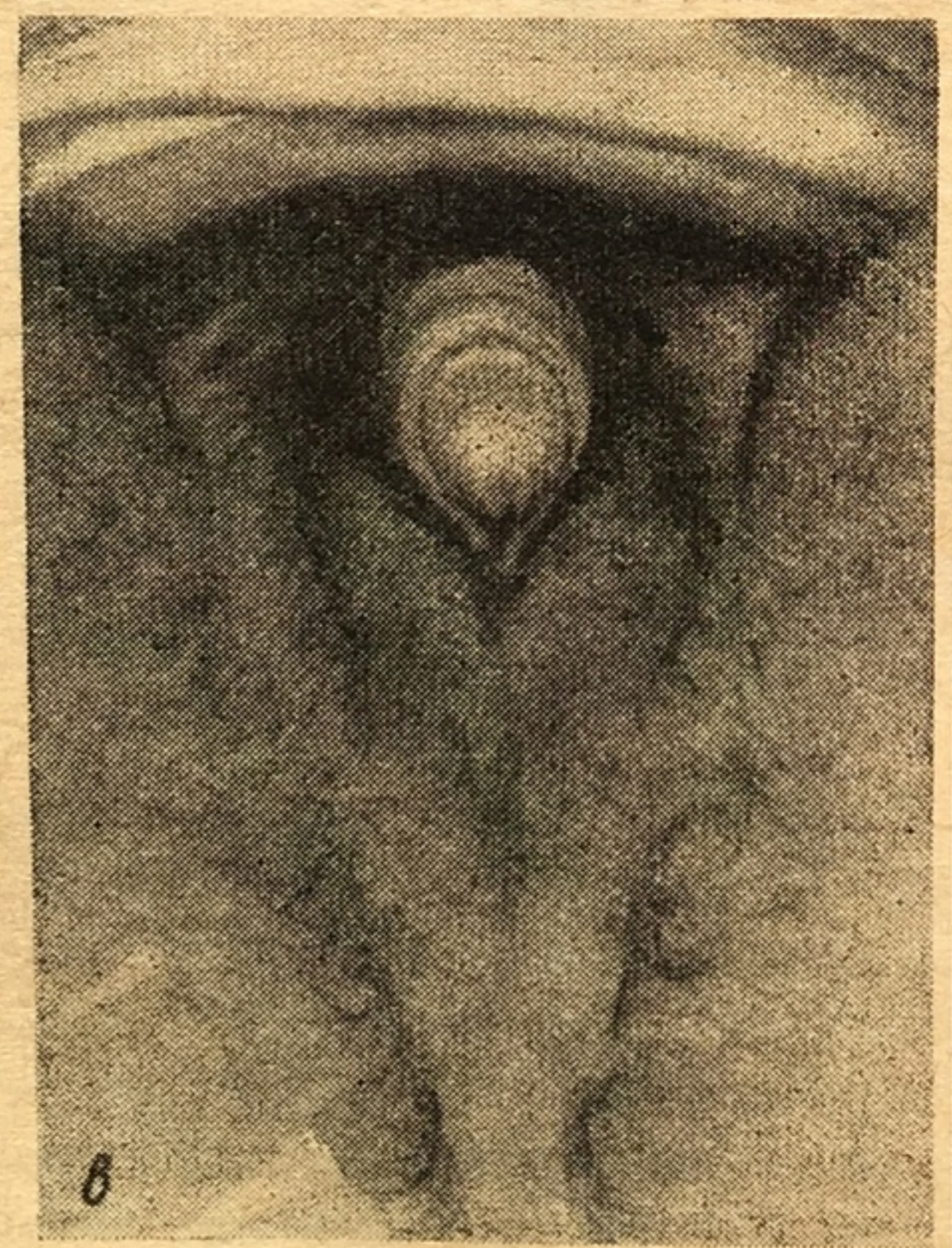
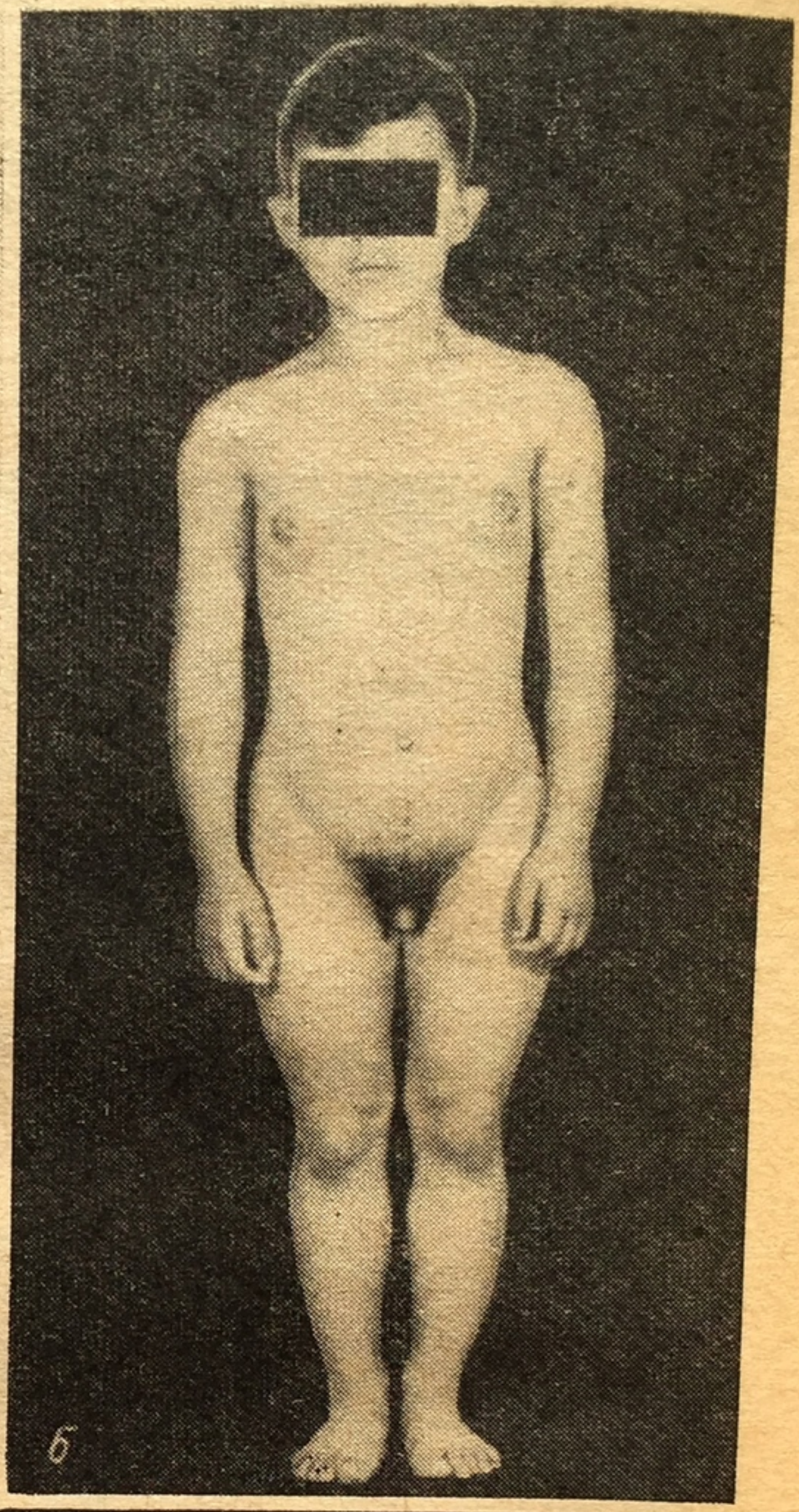
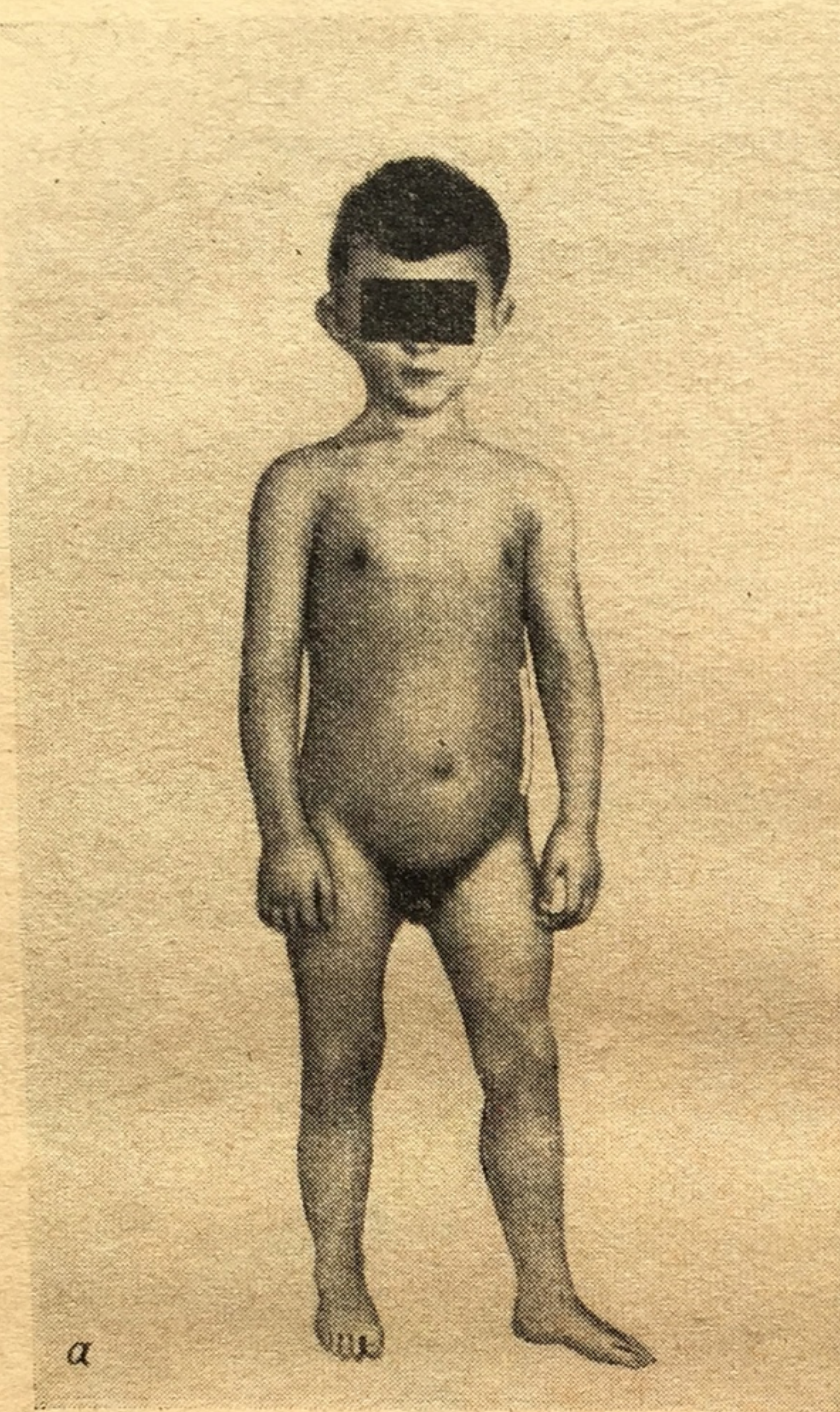
Половой хроматин отсутствует. Резкое недоразвитие фаллуса, загнутого книзу, гипоспадия. В верхней части мошонка расщеплена, представляется двойной; по средней линии ниже уретры имеется отверстие, ведущее во влагалище. Яички расположены в мошонке.

а — внешний вид больного; б — вид гени-  
талий.



вич, 1961; Bongiovanni, Root, 1963; Л. Л. Либерман, А. М. Раскин, 1962; Г. В. Хорунжий, 1962; Н. Т. Старкова, 1964; Сага, Gardner, 1964). Хотя описано много форм заболевания, все же почти все случаи относятся к трем главным формам — классической, протекающей только с вирилизмом (рис. 34—41), синдрому потери соли, протекающему с вирилизмом и нарушениями электролитного обмена и к гипертензивной форме, также сопровождающейся вирилизмом. Любые формы заболевания могут при сильном стрессе приводить к острой надпочечниковой





недостаток  
 больным  
 1. Кла  
 с вирус  
 Основное  
 в коре на  
 количество  
 гические п  
 Набол  
 женщин. Г  
 вания нару  
 ского псев  
 вается гип  
 член с гип  
 ваны и скл  
 Скртолаби  
 это срастан  
 ный синус,  
 тора. В еще  
 влагалища  
 ных случаях  
 няет диагно  
 лишь некото  
 чаях, даже  
 входа во вл  
 пени являетс  
 плазии коры  
 С возраст  
 зируются. Кл  
 эрекции, бол  
 тированными  
 жизни появл  
 мышками. Это  
 ных. В одних  
 вычайно бурно

Рис. 35. Бол  
 В возрасте 5 лет —  
 тикойдами, но счита  
 прекратился. В 10 л  
 дами с 8 лет — мо  
 ное развитие мускул  
 5,5 см, загнутый кн  
 раженная мужская кн  
 позному произведена  
 созданию пенильной у  
 атрофия пенильной у  
 суставов, ареол, склад  
 а — больная в возраст  
 в 10 лет; 2 — пигмент  
 повыше



недостаточности, хотя в основном такая опасность грозит больным с синдромом потери соли.

1. Классическая форма, протекающая только с вирилизмом. К ней относится примерно  $\frac{2}{3}$  всех больных. Основное звено патогенеза — нарушение 21-гидроксилирования в коре надпочечников, в результате чего образуется избыточное количество андрогенов, которые и вызывают основные патологические проявления.

Наиболее выраженные изменения отмечаются у больных женщин. Практически у всех их имеются нарушения формирования наружных гениталий, объединяемые под названием женского псевдогермафродитизма. Уже при рождении обнаруживается гипертрофированный клитор, напоминающий половой член с гипоспадией. Большие половые губы так пигментированы и складчаты, что у ряда больных напоминают мошонку. Скртолабильные складки по средней линии срастаются. Если это срастание велико, то влагалище открывается в урогенитальный синус, как и уретра, а синус открывается у основания клитора. В еще более выраженных случаях может быть впадение влагалища в уретру или даже слепое его окончание. В отдельных случаях может быть пенильная уретра, что сильно затрудняет диагноз. Если срастание складок невелико, может быть лишь некоторое сужение входа во влагалище, а в других случаях, даже при выраженной гипертрофии клитора, сужения входа во влагалище нет. Гипертрофия клитора различной степени является обязательной во всех случаях врожденной гиперплазии коры надпочечников.

С возрастом наружные половые органы все более вирилизируются. Клитор увеличивается в размерах, появляются его эрекции, большие половые губы становятся еще более пигментированными и складчатыми. Нередко уже в первые 2—3 года жизни появляется оволосение на лобке, а вскоре затем подмышками. Этот признак очень сильно варьирует у разных больных. В одних случаях оволосение развивается быстро и чрезвычайно бурно, так что в 7—8 лет появляется, а в дальнейшем

Рис. 35. Больная с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

В возрасте 5 лет — небольшой гипертрихоз, поставлен диагноз, назначено лечение кортикоидами, но считали, что речь идет о мальчике с гипоспадией. С 8 лет рост почти прекратился. В 10 лет рост 133 см, костный возраст — 17 лет. При лечении кортикоидами с 8 лет — молочные железы, с 9 лет — регулярные менструации. В 10 лет — сильное развитие мускулатуры, низкий голос, отсутствие половых губ и мошонки. Клитор 5,5 см, загнутый книзу, у основания которого — отверстие урогенитального синуса. Выраженная мужская психо-сексуальная ориентация исключала смену паспортного пола, поэтому произведена гистеросальпингоофорэктомия и пластические операции с целью создания пенильной уретры. С 10 лет лечение прекращено, после чего молочные железы атрофировались, появилась выраженная бронзовая пигментация тыльных поверхностей суставов, ареол, складок на ладони. Выделение мочой 17-кетостероидов — 18,5 мг. а — больная в возрасте 5 лет; б — в возрасте 10 лет; в — вид наружных гениталий в 10 лет; г — пигментация кожи в 12 лет (при отсутствии лечения), объясняющаяся повышенной выработкой АКТГ и меланофорного гормона.



бурно прогрессирует оволосение лица, туловища и конечностей по мужскому типу, и с юности больные вынуждены часто бриться; с другой стороны, у некоторых больных оволосение бывает нерезким. При этом может преимущественно покрываться волосами либо лицо, либо туловище. Наконец, следует отметить, что нет параллелизма между гипертрихозом и степенью вирилизации наружных половых органов.

Нередко бывает облысение по мужскому типу.

Из наблюдавшихся нами 21 больной женщины у всех гипертрофия клитора была заметна с момента рождения и была известна больным с детства. Размер клитора был раз-

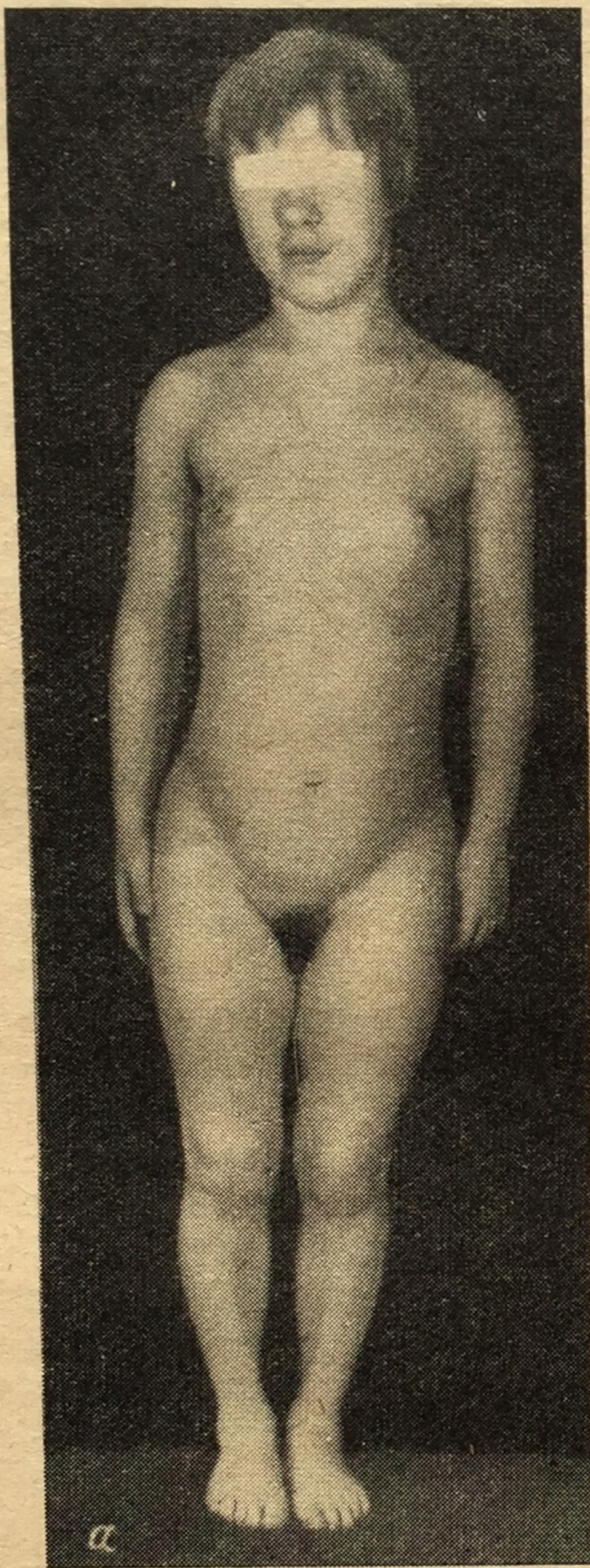


Рис. 36. Больная 10 лет с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Рост 146 см, эпифизарные щели закрыты. Растительность на лобке, под мышками, на ногах. Голос очень низкого тембра. Клитор 5 см, уrogenитальный синус. Выделение мочой 17-кетостероидов — 16 мг. Лечение — клиторэктомия, рассечение уrogenитального синуса, преднизолон.

а — внешний вид больной; б — вид наружных гениталий.

личным — у одной больной 6 лет с мужским паспортным полом он достигал величины 5 см, у больной 12 лет при эрекции — 7 см, у прочих больных он имел в длину 2—5,5 см и у многих был способен к эрекции. У 14 больных имелся уrogenитальный синус. У 6 больных голос был низким. Гипертрихоз появлялся

довольно  
находилос  
скольких  
у других  
мужскому  
у других  
которые  
ное увели  
18 лет. У  
чрезвычай  
больные бр  
день. Тело  
мужскому,  
сильной, т  
с юности  
физическую  
имелись сла  
лезы, у 4 ж  
развиты, а  
отсутствовал  
ными симп  
лизма. Так  
крайне резк  
но не было  
имелся лиш  
трихоз. У бо  
но выражен  
гипертрофия  
синус, но это

Рис. 37. Больная  
плазией  
С 4 лет гипертрихоз  
закрыты. Сильная м  
кий. Клитор 5 см, р  
влагалища. Выдел  
65 мг, при преднизо  
клиторэ

ная с неско  
у 2 больных, в  
синуса, оволос  
незначительным  
явно различным  
генам. Кроме вири  
выраженный а



довольно рано, но не у всех больных, и время его появления не находилось в соответствии с его выраженностью. Так, у нескольких больных впервые гипертрихоз появился в 2—5—7 лет, у других — только в 12—15 лет. Бурное развитие оволосения по мужскому типу началось у некоторых больных в 8—10 лет, у других — позднее. В то же время некоторые больные отмечали особо сильное увеличение гипертрихоза с 16—18 лет. У 4 больных гипертрихоз был чрезвычайно выраженным, так что больные брились ежедневно или через день. Телосложение приближалось к мужскому, мускулатура была весьма сильной, так что больные нередко с юности выполняли очень тяжелую физическую работу. У одной больной имелись слабо развитые молочные железы, у 4 железы были крайне слабо развиты, а у остальных совершенно отсутствовали. Между всеми указанными симптомами не было параллелизма. Так, у больной 12 лет была крайне резкая гипертрофия клитора, но не было уrogenитального синуса и имелся лишь незначительный гипертрихоз. У больной 18 лет при умеренно выраженном гипертрихозе имелись гипертрофия клитора, уrogenитальный синус, но это была единственная боль-

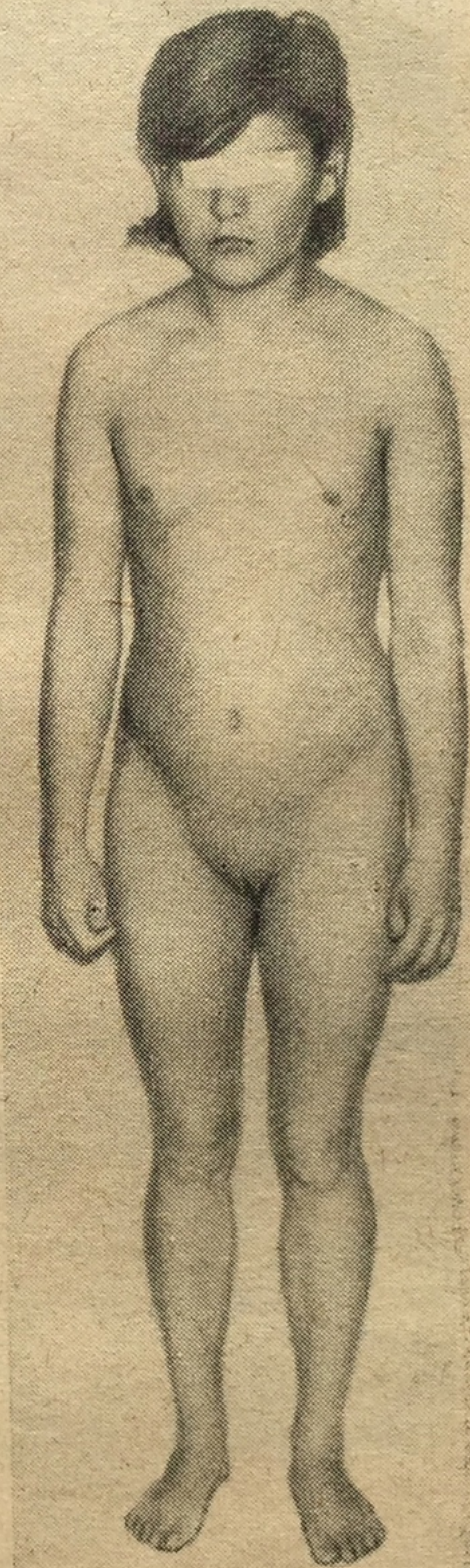


Рис. 37. Больная 11 лет с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

С 4 лет гипертрихоз. Рост 157 см, эпифизарные щели закрыты. Сильная мускулатура. Тембр голоса не низкий. Клитор 5 см, отдельные отверстия уретры и влагалища. Выделение мочой 17-кетостероидов — 65 мг, при преднизолоновой пробе — 9 мг. Лечение — клиторэктомия, преднизолон.

ная с несколько развитыми молочными железами. Наконец, у 2 больных, в том числе у одной с наличием уrogenитального синуса, оволосение, которое началось в 5—6 лет, было весьма незначительным. Таким образом, у разных больных имелась явно различная чувствительность отдельных систем к андрогенам.

Кроме вирилизирующего эффекта, андрогены проявляют и выраженный анаболический. Кожа поражается себореей, нередко



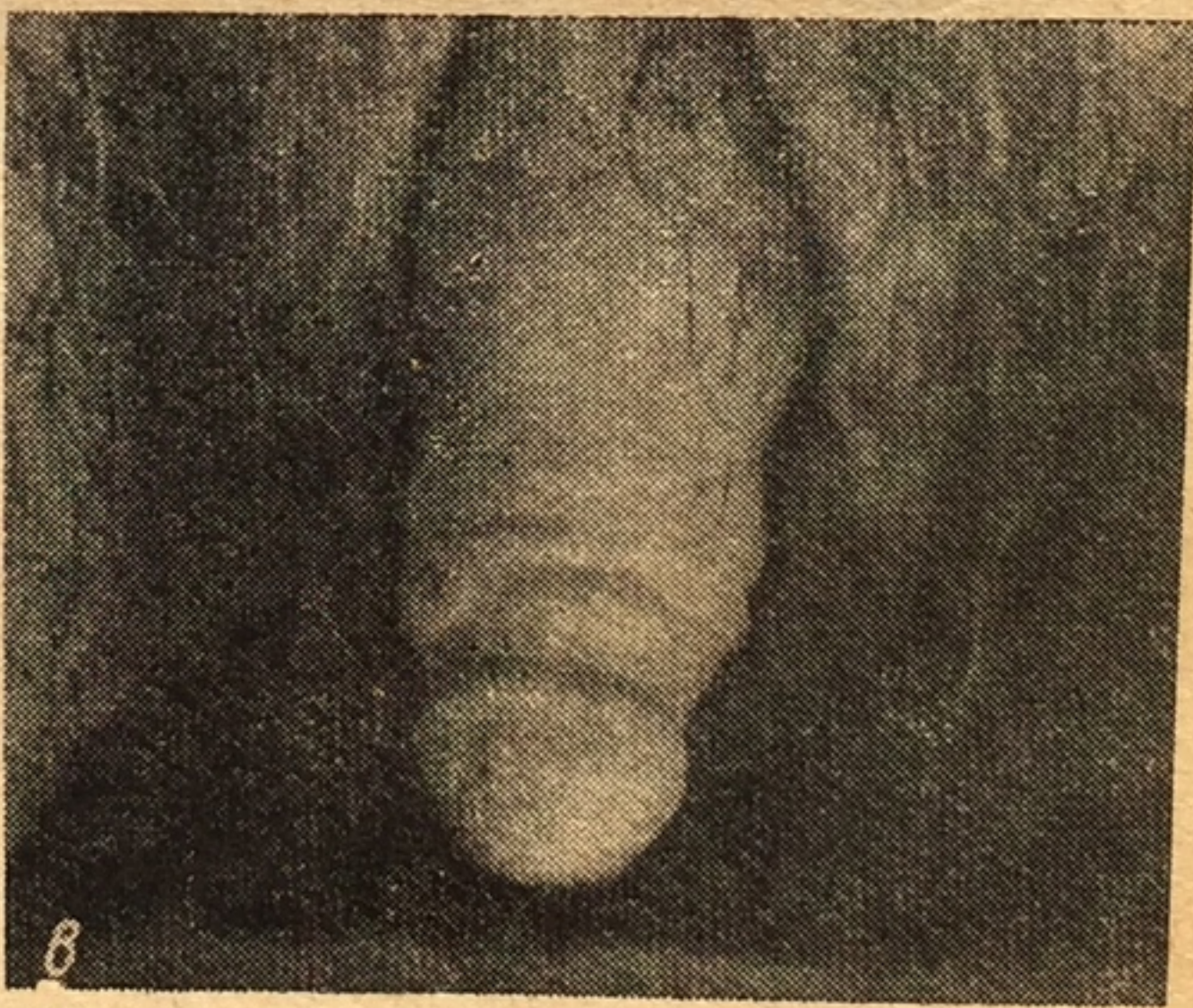


Рис. 38. Больная 12 лет с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Рост 144 см, эпифизарные щели закрыты. Умеренный гипертрихоз. Клитор 6 см, отдельные отверстия уретры и влагалища. Выделение мочой 17-кетостероидов — 84 мг, при преднизолоновой пробе — 9 мг. Лечение — клиторэктомия, преднизолон. Через месяц после начала лечения — первая менструация, через 2 года установился овуляторный цикл.

а — внешний вид больной; б — больная через 2 года после начала лечения; в — вид наружных гениталий до операции.



Рис. 39. Больная

Рост 150 см. С 5 лет не развиты. Климактерический синус. Женские фолликулы. Вали кровянистые. 17-кетостероидов — клиторэктомия.

Рис. 40. Больная

Рост 153 см, прекращение по мужскому типу. Климактерический синус. Выделение мочой 17-кетостероидов — 7 мг. Лечение — преднизолон. Первая менструация.

Рис. 41. Больная

Рост 154 см, прекращение по мужскому типу. Климактерический синус. Выделение мочой 17-кетостероидов — 3,5 мг. Лечение — преднизолон.



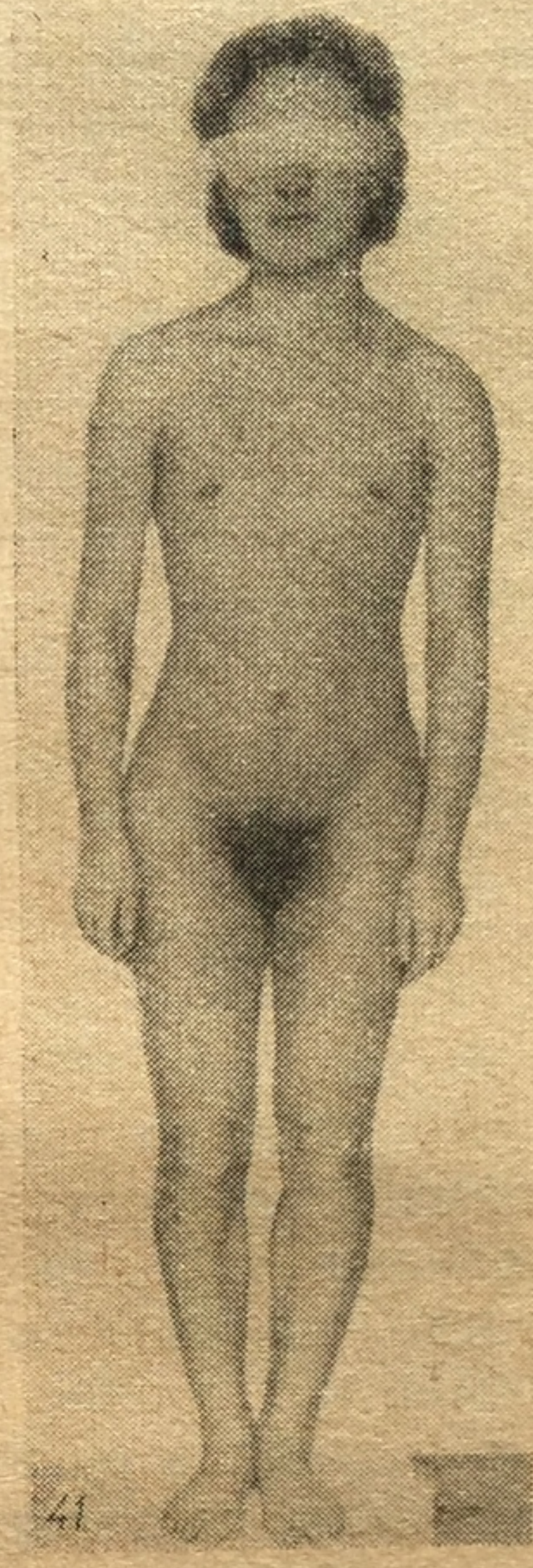
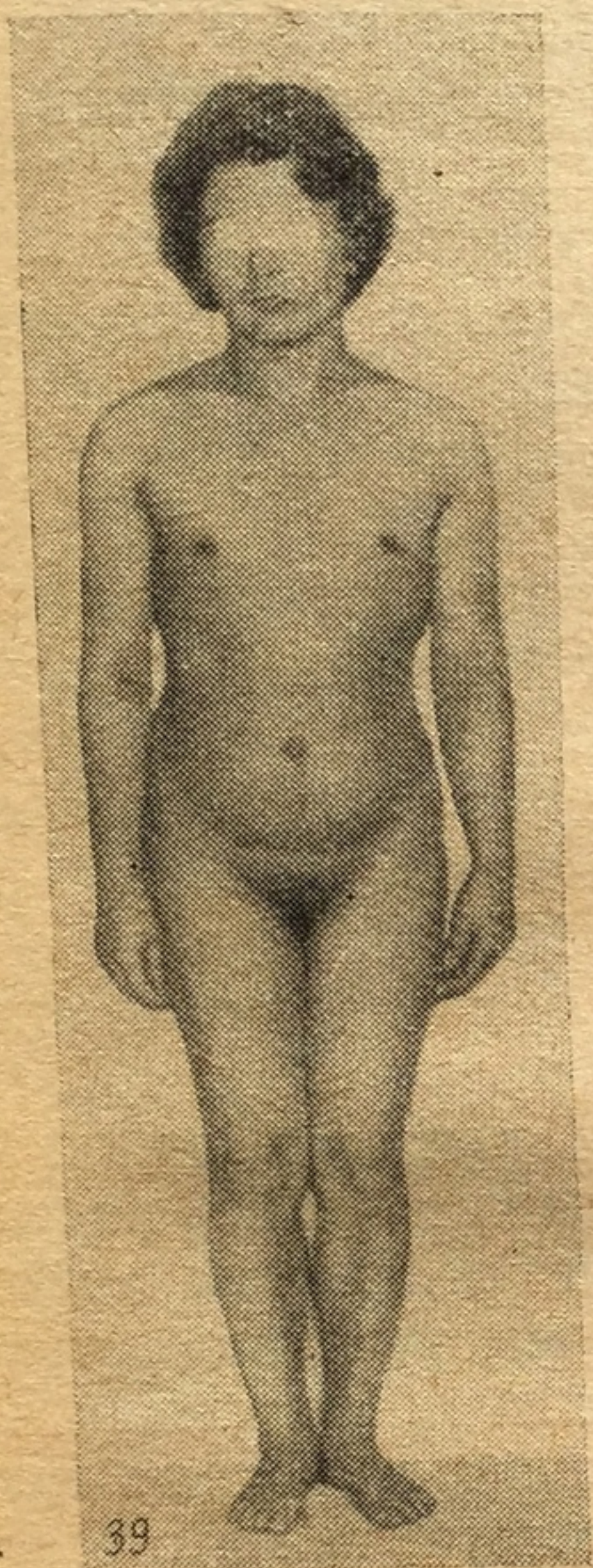


Рис. 39. Больная 26 лет с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Рост 150 см. С 5—6 лет — гипертрихоз. С 9 лет не растет. Молочные железы не развиты. Клитор 3 см, малые половые губы резко недоразвиты. Урогенитальный синус. В 24 года произведена резекция яичников (в них обнаружены фолликулы на разных стадиях развития), после чего неоднократно бывали кровянистые выделения из урогенитального синуса. Выделение мочой 17-кетостероидов — 109 мг, при преднизолоновой пробе — 17 мг. Лечение — клиторэктомия, рассечение урогенитального синуса, преднизолон.

Рис. 40. Больная 31 года с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Рост 153 см, прекратился в 13 лет. С 18 лет резкий гипертрихоз. «Залысины» по мужскому типу. Сильно развитая мускулатура. Клитор 3 см. Урогенитальный синус. Выделение с мочой 17-кетостероидов — 30 мг, при преднизолоновой пробе — 7 мг. Лечение — клиторэктомия, рассечение урогенитального синуса, преднизолон. Первая менструация — через 5 недель после начала лечения.

Рис. 41. Больная 15 лет с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Рост 154 см, прекратился в 13 лет. Эпифизарные щели закрыты. С 8 лет гипертрихоз, «залысины» по мужскому типу. Клитор 4 см. Урогенитальный синус. Выделение с мочой 17-кетостероидов — 71 мг, при преднизолоновой пробе 3,5 мг. Лечение — клиторэктомия, рассечение урогенитального синуса, преднизолон.



покрывается угрями. Значительно ускоряется рост и созревание скелета. Поэтому в первые годы жизни больные бурно растут, значительно обгоняют сверстников, их костный возраст значительно больше, чем паспортный. Однако, кроме роста скелета, отмечается и ускорение его созревания, что в итоге приводит к раннему закрытию эпифизарных щелей, так как костный возраст значительно больше не только чем паспортный, но также и значительно обгоняет возраст, соответствующий росту. Поэтому в итоге девочки бурно растут, но быстро останавливаются в росте и нередко остаются низкорослыми, что становится заметным к старшим классам школы. Однако часто окончательный рост больных нормальный.

Из наблюдавшихся нами больных у девочки 7 месяцев костный возраст соответствовал  $2\frac{1}{2}$  годам, у девочки  $4\frac{1}{2}$  лет — 12 годам (при росте 112 см), у девочки 7 лет — 12 годам, у больных старше 10 лет процесс окостенения был уже закончен. Таким образом, у этих больных можно говорить об окончательном росте. Он был у одной больной 133 см, у двух больных 142 и 144 см, у остальных выше 146 см, при этом 10 больных были выше 150 см, а двое достигали роста 166 и 172 см. Средний рост во всей группе больных с закрытыми эпифизарными щелями составил 152 см, что не лежит ниже нормы. У больных нередко нарушено соотношение отдельных частей скелета — конечности относительно короче, чем туловище, кисти короткие и широкие. Обычно у больных массивная нижняя челюсть и хорошо развитая носовая часть лицевого скелета. Развитие мышц идет параллельно развитию скелета, так что больные значительно сильнее, чем их сверстники. Голос становится относительно низким, иногда даже приобретает явный мужской тембр. Выступает щитовидный хрящ («адамово яблоко»). Нередко пигментация захватывает не только половые органы, соски и ареолы, но и распространяется на многие участки тела, что объясняется усиленным содружественным образованием не только АКТГ, но и близкого ему по химическому строению меланофорного гормона. Такая пигментация была у двух наблюдавшихся нами больных. Рост и смена зубов у больных обычно соответствуют возрасту или ускорены весьма незначительно. Психическое развитие нормально, но нередко по интеллекту такие больные обгоняют сверстников (Seckel, 1950; Züblin, 1953; Prader, 1954; Hampson, Money, 1955; Hampson, 1956).

Когда девочка достигает возраста полового созревания, у нее не развиваются молочные железы, не появляются менструации, хотя в отдельных случаях развитие молочных желез все же происходит (Bongiovanni, 1953). Таз у девочек остается узким, а плечевой пояс широким. Ягодицы и бедра имеют приближающееся к мужскому строение. Общее строение тела с довольно слабым развитием подкожной жировой клетчатки, хо-



рошо развитыми и выступающими под кожей мышцами, характерным строением скелета скорее приближается к мужскому, чем к женскому. Такие больные обычно невысоки, коренасты.

У мальчиков клиническая картина заболевания во многом сходна. Однако влияние андрогенов на наружные половые органы у мальчиков естественно, поэтому при рождении обычно никаких нарушений не обнаруживается, иногда отмечается некоторое увеличение полового члена; этот признак, особенно в сочетании с большой пигментированной и складчатой мошонкой, позволяет предположить заболевание. Впрочем, эти изменения проходят нередко незамеченными, и поэтому среди зарегистрированных больных преобладают девочки. Нередко у мальчика диагноз ставится только на основании надпочечникового криза, спровоцированного какой-либо инфекцией.

С возрастом вид наружных половых органов у мальчиков меняется. Обычно на втором году жизни появляется оволосение на лобке, к двум годам становятся отчетливыми гипертрофия полового члена и увеличение и складчатость мошонки, даже если их раньше не было. Яички остаются маленькими, соответственно возрасту. Исключением является развитие в яичках эктопической адреналовой ткани, при котором одно яичко обычно значительно больше другого. С возрастом изменения наружных половых органов протекают такими темпами, что к 8—9-м годам нелеченные больные имеют наружные половые органы, по размерам соответствующие органам взрослых мужчин. Яички все время остаются маленькими, собственное развитие их подавлено (Bartter и др., 1951), имеется азооспермия. Но в отдельных случаях имеет место парадоксально раннее развитие сперматогенеза — так, у одного больного эякуляции были с 9 лет, половая жизнь — с 12 лет. В яичках имелся нормальный сперматогенез, было нормальное количество сперматозоидов с несколько сниженной подвижностью. Диагноз врожденной гиперплазии коры надпочечников не вызывал сомнений: выделение 17-кетостероидов 40—47 мг, прегнантриола — 32—52 мг. Однако не было подавления гонадотропинов (выделение их 20 м. мыш. ед.), и у этого нелечившегося больного был ребенок (Stewart, 1960).

Системное влияние андрогенов такое же, как у девочек, — быстрое развитие роста и мускулатуры, характерные изменения кожи, резкий гирсутизм, заставляющий больных в раннем возрасте бриться, низкий тембр голоса, ускорение развития костей. При этом, например, ребенок, по паспорту 6 лет, может иметь рост, соответствующий 10—11 годам, а костный возраст — соответственно 13—15 годам. Еще менее благоприятно, когда возраст по росту соответствует паспортному, а костный значительно его опережает. У больных рано прекращается рост тела в длину, так что они к средним классам школы уже начинают



заметно отставать от сверстников, а позднее нередко превращаются в довольно низкорослых мужчин. Внешний вид больных описывался как «вид маленького Геракла», клиническая картина вирилизации половых органов без нормального развития яичек известна также как *masculinizing syndrome*. Психическое развитие детей соответствует их паспортному возрасту, что, в сочетании с их половым развитием, может создавать проблемы их воспитания.

Усиленное образование андрогенов оказывает свое влияние на определенные центры нервной системы, ведающие половым поведением. Очень нередко у больных отмечаются эротические сны, повышение полового влечения. Это имело место у 8 из наблюдавшихся нами больных.

Вирильная форма заболевания является наиболее частым состоянием, при котором неправильно диагностируется пол ребенка. Из наблюдавшихся нами больных у 3 женщин был мужской паспортный пол. В одном случае у ребенка 6 лет позднее врачом Е. Г. Князевской была успешно произведена смена пола на женский. В одном случае у ребенка 10 лет такая смена пола была невозможной. Третий «больной», ростом 172 см, брившийся ежедневно, обратился впервые в возрасте 32 лет с жалобами на невозможность половой жизни и гипоспадию. У него имелась гипертрофия клитора и урогенитальный синус. Нужно отметить, что ни у одного из этих больных не было даже подобия мошонки и ни у кого не было пенильной уретры. Ошибка определения пола во всех случаях имела место при рождении ребенка, а затем в течение ряда лет больные к врачам не обращались.

2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с нарушениями электролитного обмена (синдром потери соли). Важнейшая черта этой формы заболевания заключается в неспособности задерживать в организме натрий, в результате чего наступает потеря его с мочой, дегидратация, коллапс, а нередко наступает внезапная смерть при картине надпочечникового криза. Такая форма имеется примерно у  $\frac{1}{3}$  всех больных в раннем детстве, но значительная часть таких больных погибает. По данным Iversen (1955), из 135 таких детей умер 81 ребенок. Эта форма патогенетически отличается от классической еще большим нарушением синтеза кортизола и недостаточным синтезом альдостерона.

У большинства больных надпочечниковый криз впервые возникает в первые 7 недель жизни, обычно даже в первые 2 недели, но в редких случаях только в возрасте нескольких месяцев (эта форма имеет особенности). Клиническая картина заключается в легкой возбудимости или апатии, отсутствии прибавки веса, рвоте. Рвота бывает так сильна, выбрасывание рвотных масс происходит с такой силой, что клиническая кар-



тина напоминает гипертрофический стеноз привратника или кишечную непроходимость. Иногда бывает понос. Быстро развивается обезвоживание, апатия, ребенок становится серым, с кругами под глазами, ускоряется пульс, падает артериальное давление, но не наступает анурии. Такие приступы могут повторяться несколько раз в день.

С мочой усиленно выводятся натрий и хлориды, а калий задерживается (Butler и др., 1939; Wilkins и др., 1940), и именно гиперкалемией объясняется внезапная смерть больных.

При менее тяжелом течении в первые месяцы жизни ребенка отстают рост и развитие, часто бывает кожная пигментация. Вирилизация наружных половых органов обычно весьма заметна, нередко даже еще более выражена, чем при классической форме. У мальчиков всегда увеличен половой член, но, в отличие от классической формы заболевания, нередко яички также значительно увеличены из-за пролиферации гиллюсных клеток. С возрастом происходят такие же изменения роста, как и при классической форме; у ребенка обычно бывает большое желание есть соль, что и помогает ему справиться с ее потерей. Обычно нарушения солевого обмена проходят с возрастом или становятся менее тяжелыми (Prader и др., 1955).

3. Форма поздно наступающей потери соли. У некоторых больных синдром потери соли впервые возникает в детстве только при стрессе, вызванном инфекцией. В остальном эта форма особенностей не представляет. По всей вероятности, патогенетически она является средним вариантом между более легким нарушением 21-гидроксилазы при классической форме и более тяжелым при синдроме потери соли.

4. Форма с нарушением солевого обмена и недостаточностью дегидрогеназы  $3\beta$ -гидроксистероидов. Эта очень редкая форма возникает при нарушении наиболее раннего этапа синтеза стероидов, что придает ей особенности. Главные клинические признаки — это резкие нарушения солевого обмена и парадоксальные нарушения в строении наружных гениталий — типичная, хотя не очень тяжелая, вирилизация наружных половых органов у девочек (гипертрофия клитора, срастание скротолабиальных складок) и совершенно недостаточная их вирилизация у мальчиков (неполное срастание скротолабиальных складок с возникновением гипоспадии). Это объясняется нарушением синтеза тестостерона в яичках. Однако ряд черт этой формы еще не выяснен, так как если бы нарушение ограничилось этим, не должно было бы возникать вообще никакой вирилизации. Течение надпочечникового криза у таких больных очень тяжелое, и обычно даже при активном лечении наступает смерть.

5. Гипертензивная форма. Это наименее частая из трех главных форм — ею страдает примерно 6% больных



врожденной гиперплазией надпочечников. Из-за недостаточности 11 $\beta$ -гидроксилазы образуется значительное количество ДОК, что и ведет к гипертензии (Wilkins и др., 1952). Между степенью нарушения стероидогенеза и выраженностью гипертензии нет параллелизма. У некоторых больных гипертензия была обнаружена уже в возрасте 7 месяцев и иногда бывала тяжелой. В других случаях, однако, гипертензия может быть очень незначительной и не подозревается ее гормональное происхождение. При этом только прекрасный эффект лечения глюкокортикоидами позволяет поставить диагноз. Что касается нарушений наружных половых органов, то они таковы же, как при классической форме заболевания.

6. Форма, протекающая с гипогликемией. Хотя при всех формах страдает синтез кортизола, все же гипогликемия бывает довольно редко; поэтому особо выделена форма, при которой, наряду с клиническими проявлениями, свойственными классической форме, бывают приступы гипогликемии.

7. Форма с периодической лихорадкой. Описан больной, у которого наряду с классической картиной преждевременной вирилизации бывали приступы повышения температуры до 41°С, головной боли или болей в животе, болей во всем теле, покраснения лица и ушей, при некоторых приступах — гипотензия. Объяснение таких приступов предполагали в высоком выделении этиохоланолонa; врожденный характер нарушений такого рода является несомненным.

#### ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Основными признаками при диагностике врожденной гиперплазии надпочечников являются: нарушения со стороны наружных половых органов (ложный женский гермафродитизм или *masculogenitosomia praecox*), вирилизация, высокое выделение мочой 17-кетостероидов, прегнантриола и 11-кетопрегнантриола (Williams и др., 1950; Prader, 1950; Bartter и др., 1951; Wilkins и др., 1952; Jailer и др., 1954; Mason, Morris, 1953; Wilkins, 1956; Jones, Scott, 1958; Wilkins и др., 1958; Л. Л. Либерман, А. М. Раскин, 1962; А. М. Раскин и др., 1963; Bongiovanni, Root, 1963; Cara, Gardner, 1964).

Характер нарушений со стороны половых органов описан выше. При их исследовании особую важность приобретают инструментальные методы, необходимые у лиц женского пола. При наличии уrogenитального синуса нередко возникает сомнение в существовании у больной влагалища. Мы несколько раз встречали больных, у которых урологами и гинекологами был диагностирован мужской пол, делалось утверждение об отсутствии влагалища, а прощупываемая через прямую кишку матка маленьких размеров расценивалась как предстательная железа.



Избежать таких ошибок в подавляющем большинстве случаев нетрудно. Прежде всего определение полового хроматина, который имеется у больных девочек, сразу указывает на направления дальнейшего исследования. Затем удастся ввести один металлический катетер в мочевой пузырь, а второй, ведя его кзади от первого в урогенитальном синусе,— во влагалище. Если при таком исследовании, кроме того, ввести в мочевой пузырь воздух, а во влагалище йодолипол, то на профильных рентгенограммах отчетливо видны влагалище и мочевыводящая система. В таком случае это исследование, кроме того, помогает гинекологу в решении вопроса об объеме требуемого оперативного вмешательства. Конечно, сложнее обстоит дело при пенильной уретре и при слепом влагалище. В таком случае правильный диагноз, устанавливаемый на основании гормональных исследований, позволяет правильно оценить и состояние половых органов. Важно помнить, что при врожденной гиперплазии надпочечников у женщин влагалище всегда имеется и крайне редко заканчивается слепом. Всегда оно может быть обнаружено и открыто, поэтому почти никогда не приходится производить кольпопоз.

Для ориентировочной оценки выделения мочой 17-кетостероидов можно привести следующие возрастные нормы (Klevit, 1960): до 3 лет — не выше 0,5 мг; в 3—8 лет — не выше 2,5 мг; в 8—12 лет — не выше 6 мг. Затем у мальчиков выделение 17-кетостероидов быстро растет, достигая к 14 годам 10 мг, а к 18 годам — 18 мг. У девочек выделение растет медленнее — максимальный уровень их к 14 годам составляет 8,5 мг, а к 16—18 годам — 14 мг. Нужно помнить, что в первую неделю жизни выделение 17-кетостероидов мочой в норме составляет 2—5 мг, и если подозревается заболевание и получена величина выделения не выше указанной, то исследование следует повторить через 2—3 недели.

Существует несколько модификаций метода определения 17-кетостероидов в моче, и поэтому нормы в различных лабораториях могут различаться. Для оценки полученного результата важно знать пределы нормы для каждой данной лаборатории. Оценка, однако, облегчается тем, что при врожденной гиперплазии надпочечников выделение 17-кетостероидов мочой повышено очень резко, в несколько раз, так что у взрослых больных выделение их может достигать 40—80 и даже 150 мг в сутки.

При врожденной гиперплазии надпочечников резко повышена экскреция прегнантриола, впервые выделенного из мочи больных еще в 1937 г. (Butler, Marrian, 1937). Возрастные нормы выделения его таковы: до двух лет почти не определяется, в 2—15 лет его выделение составляет 0,3—1,1 мг, у взрослых лиц обоего пола — 0,2—3,5 мг (Bongiovanni, Root,



1963). Еще большее значение имеет определение содержания pregnantriola в крови. В норме оно не превышает 5 мкг%, а у больных, даже в возрасте 10 дней, оно резко повышено и нередко достигает 100—500 мкг% (Bongiovanni и др., 1964).

Учитывая, что преодоление частичного энзимного блока достигается за счет огромного образования 17-гидроксипрегестерона, последний также в большом количестве выделяется мочой — в норме всего 3 мг, а при врожденной гиперплазии надпочечников у взрослых больных — до 240—280 мг (Fukushima и др., 1961).

Кроме того общего, что объединяет все формы заболевания, есть и особенности некоторых из них.

Для классической формы характерно высокое выделение мочой 17-кетостероидов (в основном андростерона, этиохоланолон и их 11-оксигенированных производных, в меньшей степени дегидроэпиандростерона). Отношение  $3\alpha:3\beta$  гидрокси-17-кетостероидов нормальное, так что  $3\beta$ -фракция составляет примерно 20—30%. Повышено выделение мочой тестостерона и эстрогенов у лиц обоего пола. Содержание 17-гидроксикортикостероидов в крови и выделение их мочой нормальны или на нижней границе нормы; важно отметить, что после стимуляции АКТГ повышение их незначительно и обычно явно ниже нормального. Велико выделение 21-метилстероидов (pregnantriola, 11-кетопregnantriola и 17-гидроксипregnanolona). Все указанные изменения наблюдаются также при формах с нормальным половым развитием, постнатальной, при позднем синдроме потери соли.

При синдроме потери соли обнаруживаются выраженные гипонатремия, гипохлоремия и гиперкалемия. Характер выделения стероидов мочой такой же, как при классической форме, но повышение 17-кетостероидов и 21-метилстероидов еще более резкое. Содержание в крови и выделение мочой кортизола и суммарных 17-гидроксикортикостероидов явно ниже нормы и крайне незначительно повышается при стимуляции АКТГ. Низко выделение мочой альдостерона.

При недостаточности дегидрогеназы  $3\beta$ -гидроксистероидов большинство выделяемых стероидов имеют  $\Delta^5$ - $3\beta$ -ОН-конфигурацию. Высокое выделение мочой 17-кетостероидов зависит в большой мере от высокого выделения дегидроэпиандростерона. Выделение мочой андростерона и этиохоланолон очень низкое. Почти совершенно отсутствуют в моче метаболиты кортизола (кроме одного случая, когда при компенсации имелся тетрагидрокортисон). Выделение pregnantriola высокое, но ниже, чем при классической форме недостаточности 21-гидроксилазы. Главными стероидами в моче являются, как уже указано,  $\Delta^5$ - $3\beta$ -ол-стероиды:  $\Delta^5$ -pregnantriol,  $\Delta^5$ -pregnenediol,  $\Delta^5$ -pregnentalol.



При гипертензивной форме повышено выделение мочой 17-кетостероидов. Содержание в плазме 17-гидроксикортикостероидов высокое за счет дезоксикортизола, и оно еще больше возрастает при введении АКТГ. Дезоксикортизол превращается и выделяется в виде тетрагидродезоксикортизола, который имеется в моче в большом количестве в составе 17-гидроксикортикостероидов. Об этом следует помнить, так как высокое выделение этих стероидов у таких больных отнюдь не говорит о нормальном обмене кортизола и выделении в большом количестве тетрагидропроизводных его. Другим метаболитом дезоксикортизола является этиохоланолон, также выделяемый мочой в большом количестве; в большом количестве выделяется и метаболит ДОК — тетрагидродезоксикортикостерон. Поскольку 21-гидроксилирование при этой форме нормальное, выделение прегнантриола обычно нормально или лишь весьма незначительно повышено.

У больного, страдавшего вирильной формой с периодической лихорадкой, выделение стероидов мочой было таким же, как при классической форме, а нормальное выделение тетрагидрокортизона говорило о компенсации энзиматического дефекта. При стимуляции АКТГ в крови значительно повышалось количество не только связанных 17-кетостероидов, но также появлялось большое количество свободных этиохоланолона, дегидроэпиандростерона и андростерона.

Дифференциальный диагноз у новорожденных проводится с другими формами женского псевдогермафродитизма у хроматинположительных больных. При одинаковом строении наружных половых органов эти больные существенно различаются в отношении стероидогенеза, и выделение стероидов нарушено только при врожденной гиперплазии коры надпочечников. У хроматинотрицательных больных с неопределенными гениталиями дифференциальный диагноз формы недостаточности дегидрогеназы 3 $\beta$ -гидроксистероидов проводится с мужским псевдогермафродитизмом, смешанной дисгенезией гонад. Диагноз легко устанавливается путем определения выделения стероидов мочой. У мальчиков до года подозрение на врожденную гиперплазию надпочечников должно возникать при всякой рвоте и дегидратации. У девочек диагноз обычно устанавливается раньше, чем появляются такие явления, так как имеется нарушение строения наружных гениталий.

У женщин более старшего возраста дифференциальный диагноз проводится с вирилизирующей опухолью надпочечника и яичника. Наличие уrogenитального синуса или даже менее выраженного, но отчетливого сращения скротолабиальных складок говорит о врожденном характере нарушения. При опухоли надпочечника выделение мочой 17-кетостероидов также очень высокое, нередко еще выше, чем бывает при врожденной



гиперплазии надпочечников, но состав их иной — более 50% составляет 3 $\beta$ -фракция, главным образом дегидроэпиандростерон (следует, однако, помнить, что при недостаточности дегидрогеназы 3 $\beta$ -гидроксистероидов имеет место то же явление). При классической форме врожденной гиперплазии надпочечников имеется высокое выделение прегнантриола, но в редких случаях это бывает и при аденоме надпочечника (Keppler, Mason, 1947). Высокое же выделение 11-кетопрегнантриола бывает только при врожденной гиперплазии коры надпочечников (Finkelstein, 1957).

Дифференциальный диагноз с арренобластомой проводится легче — на основании гинекологического осмотра, а также нормального или лишь незначительно повышенного выделения 17-кетостероидов мочой и отсутствия других нарушений обмена стероидов при этой опухоли.

У мальчиков с клинической картиной *macrogenitosomia praecox* дифференциальный диагноз проводится с опухолью надпочечников, опухолью яичек и конституциональным преждевременным половым созреванием. При последнем яички увеличены, как в норме в пубертатный период. При врожденной гиперплазии надпочечников с синдромом потери соли в яичках бывает гиперплазия гиллюсных клеток, что придает яичку неравномерную плотность. При других же формах врожденной гиперплазии надпочечников яички малы. Выделение 17-кетостероидов при конституциональном преждевременном половом созревании обычно нормально. Дифференциальный диагноз с опухолью надпочечника и яичка проводится также на основании давности заболевания и характера выделения мочой стероидов.

Следует отметить, что у взрослых мужчин врожденная гиперплазия надпочечников может быть причиной бесплодия, связанного с азооспермией. В таких случаях правильный диагноз у лиц с резко выраженным оволосением устанавливается при исследовании выделения мочой стероидов.

Рентгенологическое исследование надпочечников путем пресакральной инсуффляции кислорода или углекислоты может иметь некоторое вспомогательное значение в дифференциальной диагностике врожденной гиперплазии и опухоли надпочечников (А. П. Родзаевский, 1961; М. И. Сантоцкий, А. И. Бухман, 1965).

Чрезвычайно важное место в дифференциальной диагностике врожденной гиперплазии надпочечников занимает проба с подавлением (Jailer и др., 1954; А. А. Атабек, Н. Т. Старкова, 1956). Она заключается в том, что при введении глюкокортикоидов подавляется адренокортикотропная функция гипофиза, что приводит к понижению выделения стероидов собственными надпочечниками. Характер применяемого глюкокортикоида не существен. Можно применять кортизон или гидрокортизон по 100—200 мг в день, преднизон или преднизолон — 20—40 мг

в день или  
рот суточну  
каждые 6—  
ной гипер  
прегнантри  
не бывает

Мы про  
дозе 20 мг  
ления 17-к  
в сутки, у д  
через 7—10  
мочой сниж

Ускорен  
гидрокортиз  
чение 8 ч, в  
(Lloyd, 1964  
ривенно одн  
17-кетостеро  
дующих 12  
кортикоидов  
выделения с  
исключитель

Основной  
генными глю  
подавляется  
давляются с  
вание ими и  
тензивной ф  
тери соли, к  
заместительн  
натрием. Пер  
в лечении с  
(Wilkins и  
ленными кли  
Kelley и др.,  
Decourt и др  
1958; Bricair  
1963).

Эффект л  
лечение нача  
нормально; п  
удаётся избе  
и в определе  
ных. При эт



в день или дексаметазон — 6—8 мг в день. При приеме через рот суточную дозу следует вводить разделенной на 3—4 приема каждые 6—8 ч. После 5 дней приема кортикоида при врожденной гиперплазии надпочечников выделение 17-кетостероидов и прегнантриола мочой резко падает до нормы. Такого падения не бывает при опухоли надпочечников.

Мы проводили пробу с помощью преднизолона в суточной дозе 20 мг (по 5 мг 4 раза в сутки). Исходный уровень выделения 17-кетостероидов мочой был у взрослых 33—146 мг в сутки, у детей 7 и 10 лет — 22 и 18,5 мг. В результате пробы через 7—10 дней во всех случаях выделение 17-кетостероидов мочой снижалось до нормы.

Ускоренная проба заключается в том, что вводят 100 мг гидрокортизона-гемисукцината (или фосфата) внутривенно в течение 8 ч, выделение 17-кетостероидов определяют каждый час (Lloyd, 1964). Еще проще ввести кортизол-гемисукцинат внутривенно однократно в дозе 2 мг/кг; уже через 2—6 ч выделение 17-кетостероидов резко падает и остается низким в течение следующих 12 ч (Segaloff и др., 1955). Проба с введением глюкокортикоидов является чрезвычайно ценной, так как подавление выделения стероидов при опухоли надпочечников наблюдается исключительно редко (Brown, 1958).

#### ЛЕЧЕНИЕ

Основной принцип лечения заключается в том, что экзогенными глюкокортикоидами обеспечивают гомеостаз. При этом подавляется адrenокортикотропная функция гипофиза, подавляются собственные надпочечники и прекращается образование ими избыточного количества андрогенов (а при гипертензивной форме — и минералокортикоидов). При синдроме потери соли, кроме глюкокортикоидов, следует проводить также заместительную терапию минералокортикоидами и хлористым натрием. Первое сообщение об успешном применении кортизона в лечении больных врожденной гиперплазией надпочечников (Wilkins и др., 1950) было позднее подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями (Shepard, Clausen, 1951; Kelley и др., 1952; Kupperman и др., 1953; Hansted и др., 1955; Decourt и др., 1956; Reifenstein, 1956; Wilkins, 1956; Koch, Pia, 1958; Bricaire и др., 1958; Donald, 1959; А. М. Раскин и др., 1963).

Эффект лечения тем полнее, чем раньше оно начато. Если лечение начато до 2 лет, то ребенок развивается практически нормально; при лечении, начатом в возрасте 2—8 лет, обычно удается избежать дальнейшего ускорения созревания скелета и в определенной мере предотвратить будущий низкий рост больных. При этом приостанавливается дальнейшая вирилизация,



но выпадение уже имеющихся волос бывает редко и то лишь после многомесячного применения препарата. У детей старше 8—10 лет лечение уменьшает вирильные черты. У девочек при этом развиваются молочные железы, появляются менструации. У мальчиков наступает своевременное половое развитие, увеличивается размер яичек. Следует отметить, что время появления всех указанных изменений в большей мере определяется не паспортным, а костным возрастом больных. Если костный возраст соответствует пубертатному, то быстро наступают и пубертатные изменения, хотя бы паспортный возраст и был еще небольшим (Wilkins, Cara, 1954). Примером этого может служить больная (с мужским паспортным полом), у которой лечение кортикоидами, начатое при закрытых эпифизарных щелях, привело в возрасте 8 лет к развитию молочных желез и появлению регулярных менструаций.

У мальчиков при лечении восстанавливается нормальный сперматогенез. Вообще же ряд авторов считает, что у мужчин лечение показано только для восстановления фертильности, а после того как у жены наступила беременность, лечение может быть прекращено; интересно отметить, что у некоторых мальчиков, которым после достижения полового созревания было прекращено лечение, спустя три года было обнаружено нормальное образование и выделение гонадотропинов и нормальный сперматогенез (Wilkins, 1960).

У женщин старше 20 лет обычно в течение первого полугодия лечения удается добиться появления менструаций (А. М. Раскин и др., 1963; Е. И. Васюкова и др., 1964); волосы на лице и теле становятся несколько тоньше и мягче лишь через несколько месяцев терапии, но не выпадают; обычно уменьшается облысение.

Первые менструальноподобные кровотоделения у больных обычно бывают ановуляторными, в отдельных случаях возникают дисфункциональные маточные кровотечения. При показаниях больным следует назначать эстрогены и прогестерон. Однако в дальнейшем удается добиться овуляторных менструаций, а в литературе описаны случаи успешных беременностей и родов у таких больных (Smith, Alvarez, 1954; Gans, Ser, 1959; Mason, 1961; Swyer, Bonham, 1961; Southren и др., 1961).

Наиболее результативным является лечение глюкокортикоидами. Ни введение эстрогенов, ни резекция надпочечников обычно не дают такого эффекта. Тем не менее, у отдельных больных отмечается очень необычное течение заболевания. Так, у одной из наблюдавшихся нами больных в возрасте 24 лет была произведена резекция яичников (в них имелись фолликулы разной степени зрелости), после чего у нее были регулярные кровотоделения из уrogenитального синуса. У другой больной в возрасте 17 лет была произведена резекция левого над-

почечника, а  
вало регуля  
больная 18  
чение 10 дне  
отделение и  
года. После  
сяцев) полу  
чение двух  
длительный  
объяснить  
том, чтобы  
дуально под  
больных пе  
после начал

В начал  
зах, чтобы д  
того как эт  
ходят на п  
оральная т  
3—4 приема  
екциями, то  
дневно, а у  
в 2—3 дня.  
ных. Больн  
10 дней 25  
доза состав  
а при вну  
6—12 лет н  
щая при ор  
римышечно  
старше 12  
а поддерж  
в день и  
(Bongiovan  
зуют Cara,  
рованный к  
которых б  
асептическ  
няться и  
преднизоло  
обычно в 5  
держивают  
Pia, 1958)  
тилацетат  
добавляя  
В отноше



почечника, а затем проводилось лечение эстрогенами, что вызывало регулярные кровеотделения. Наконец, нами наблюдалась больная 18 лет, у которой кортизон был применен только в течение 10 дней, после чего через месяц впервые появилось кровеотделение и затем нерегулярные менструации бывали в течение года. После этого больная вновь короткое время (около 3 месяцев) получала преднизолон, и вновь у нее появились и в течение двух лет бывали нерегулярные кровеотделения. Такой длительный эффект коротких курсов лечения кортикоидами объяснить трудно. Во всяком случае, следует настаивать на том, чтобы больные проводили лечение непрерывно индивидуально подобранной дозой. При правильном лечении у наших больных первая менструация возникала через 1—3 месяца после начала приема кортикоида.

В начале лечения назначаются кортикоиды в больших дозах, чтобы добиться быстрого подавления надпочечников. После того как эта цель достигнута, обычно через 5—10 дней переходят на поддерживающую терапию. Если применяется пероральная терапия, то суточная доза вводится разделенной на 3—4 приема. Если лечение проводится внутримышечными инъекциями, то обычно требуется меньшая доза; вводится она ежедневно, а у ряда больных инъекции можно делать даже 1 раз в 2—3 дня. Доза вводимого гормона зависит от возраста больных. Больным до 5 лет вначале вводят ежедневно в течение 10 дней 25 мг кортизона или кортизола, а поддерживающая доза составляет при оральном применении 20—30 мг в день, а при внутримышечном — 25 мг 1 раз в 3 дня. Для детей 6—12 лет начальная доза равна 50 мг в день, а поддерживающая при оральном применении — 25—50 мг в день и при внутримышечном — 25—50 мг 1 раз в 3 дня. Наконец, для лиц старше 12 лет начальная доза составляет 75—100 мг в день, а поддерживающая при оральном применении — 50—100 мг в день и при внутримышечном — 75—100 мг каждые 3 дня (Bongiovanni, Root, 1963). Примерно такие же дозы используют Saga, Gardner (1964). Пробовали применять и концентрированный кортизол-ацетат, вводя его 1 раз в 2 недели, но у некоторых больных в местах его введения появлялись большие асептические абсцессы (Litman, 1960). Конечно, могут применяться и другие глюкокортикоиды, чаще всего используются преднизолон и преднизон (Green и др., 1961), доза которых обычно в 5 раз меньше требуемой дозы кортизона, так что поддерживающая доза равна у взрослых 5—10 мг в день (Koch, Pfa, 1958). Детям до года можно вводить преднизолон-триметилацетат по 25—50 мг 1 раз в 24—28 дней, при необходимости добавляя ДОК и хлористый натрий (Kotrower, Longson, 1961). В отношении лечения дексаметазоном есть разногласия. Одни



считают, что он сильнее кортизона в 8—10 раз (Epstein, Kurperman, 1959), другие — что он сильнее в 50 раз (Wilkins, 1960b).

Все лечение проводится под контролем выделения мочой 17-кетостероидов, которые следует определять каждые 2—3 месяца в первый год лечения и каждые 3—4 месяца после этого. Следует учесть, что недостаточное лечение не устраняет опасности вирилизации, а также преждевременного чрезмерного роста и последующей его остановки. Избыточное же лечение может слишком задержать рост и развитие и вызвать появление черт гиперкортицизма (Wilkins, 1960b). При лечении кортикоидами обычно уровень 17-кетостероидов доводится до несколько более высокого по сравнению с нормой. Для ориентировки может служить табл. 9 (Caga, Gardner, 1964).

ТАБЛИЦА 9  
Содержание в моче 17-кетостероидов при  
правильном лечении врожденной гиперплазии  
надпочечников

Возраст	Выделение мочой 17-кетостероидов в мг/24 ч	
	в норме	при лечении больных врожденной гиперплазией надпочечников
Менее 7 дней . . . . .	2—5	
7 дней—1 год . . . . .	До 0,5	0,5—1,5
1—5 лет . . . . .	» 1,0	1,5—3,0
6—9 » . . . . .	» 2,5	3,0—6,0
10—15 » . . . . .	» 10,0	6,0—15,0

Следует учесть, что при всяком стрессе у больных можно ждать развития недостаточности коры надпочечников, поэтому при сколько-нибудь серьезных заболеваниях (инфекция, интоксикация, операция, травма) следует применять обязательно кортизол или кортизон, а не другие стероиды, в дозе в 1,5—2 раза выше обычной. Правда, нужно отметить, что при обычно применяемых дозах больные обычно вполне сохраняют способность реагировать на стресс (Rosenthal и др., 1960). За ряд лет наших наблюдений над 20 больными многие из них перенесли различные инфекции, в том числе тяжело протекавший грипп, но ни у кого не возникало необходимости в повышении дозы преднизолона или в переходе на кортизон. В литературе также не имеется данных о возникающей у больных, находящихся на лечении, явлений недостаточности надпочечников при интеркуррентных заболеваниях.



Как долго следует проводить лечение? У женщин, несомненно, в течение всей жизни, так как заболевание является врожденным нарушением обмена, и поэтому в любом возрасте при прекращении лечения разовьется вирилизация. У мужчин лечение можно проводить тогда, когда имеется надобность в нормальном сперматогенезе. Следует учесть, что у мужчин, не находящихся на лечении, значительно повышаются шансы на развитие аберрантной надпочечниковой ткани в яичках из-за усиленной АКТГ-стимуляции (Hamwi и др., 1963).

У больных с синдромом потери соли необходимо проводить лечение минералокортикоидами и хлористым натрием. Нужное количество соли составляет 2—8 г. В качестве минералокортикоида обычно применяется ДОК-ацетат по 1—3 мг ежедневно внутримышечно (Klevit, 1960; Wilkins, 1960b). Можно применять также фтор- и хлоргидрокортизон (Hubble, 1960) по 0,1—0,2 мг ежедневно перорально и ДОК-триметилацетат 15—25 мг 1 раз в месяц. Контролем такого лечения служат общее состояние ребенка, прибавка веса, а также уровень натрия и калия крови. Обычно после года такой терапии надобность в ДОК проходит, и больные остаются только на кортизоне и поваренной соли. По всей вероятности, такая адаптация объясняется гиперплазией почечного юкстагломерулярного аппарата и его гуморальными влияниями на клубочковую зону коры надпочечников. Однако и в дальнейшем такие больные могут внезапно, даже при небольшом стрессе, впасть в надпочечниковый криз, что требует немедленного внутривенного введения хлористого натрия, а также внутримышечного введения 3—4 мг ДОК.

Проблема смены паспортного пола, иногда возникающая у больных, освещена в другой главе. Укажем, что такой вопрос обычно встает у девочек, у которых при рождении из-за аномалии наружных половых органов был неправильно диагностирован мужской пол. В первые 2—3 года жизни необходимо произвести смену пола у таких больных на женский. В более позднем возрасте такая смена пола должна проводиться во всех случаях, когда это оказывается возможным психологически.

Нередко больные нуждаются в оперативном лечении. Девочкам производится резекция клитора и вскрытие уrogenитального синуса с целью создания наружного входа во влагалище. Эти операции технически просты. Резекция клитора должна быть проведена возможно раньше — в первые 2—3 года жизни, так как гипертрофированный клитор травмирует психику ребенка. При незначительной гипертрофии клитора, когда он не уродует вида наружных гениталий, клиторэктомию можно не проводить.

Что касается операции на уrogenитальном синусе, то она также может проводиться в этом возрасте или позднее.



Верхней границы возраста для проведения таких операций нет. Исключительно редко у больных бывает сочетание заболевания с аплазией влагалища. Описана больная 24 лет, у которой влагалище было в виде канала длиной 1 см у шейки матки. Был произведен кольпопоз, а при лечении кортизоном и эстрогенами у больной наступила беременность (Vant, Horner, 1963).

Если у девочки установлен мужской паспортный пол, а возраст таков, что психологически смена пола является невозможной, то приходится прибегать к нескольким операциям — удалять яичники и матку, производить пластические операции с целью создания пенильной уретры (Wilkins, 1960b), а иногда приходится производить и мастэктомию.

Выраженный гипертрихоз у больных подлежит косметическому лечению (лучше всего — электроэпиляции).

#### ЛИПОИДНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эта крайне редкая форма патологии связана с тем, что нарушается синтез стероидов в коре надпочечников еще раньше стадии  $3\beta$ -гидроксистероидов. В результате нарушается синтез всех стероидов, в том числе и андрогенов. В надпочечниках при этом обнаруживается значительное отложение липидов. Резкое нарушение стероидогенеза на раннем этапе приводит к тому, что наступает не только тяжелейший синдром потери соли, но у мальчиков также из-за недостатка образования андрогенов развивается гипоспадия или даже более выраженная феминизация гениталий; обычно имеется и крипторхизм (Prader, Gurtner, 1955).

Это заболевание из-за его редкости изучено крайне мало, но объяснение нарушения гениталий у мальчиков недостатком андрогенов находит свое подтверждение в опытах на животных, у которых антиандроген периферического действия (хлорметилэтилгидроксипрогестерон) при введении беременным самкам крысам нарушал маскулинизацию наружных гениталий плодов-самцов (Junkmann, Neumann, 1964).

Дети при этом синдроме погибают при картине тяжелейшей надпочечниковой недостаточности (Prader, Gurtner, 1955), об успешном лечении таких больных не сообщалось.

#### ПРОЧИЕ ФОРМЫ ЖЕНСКОГО ПСЕВДОГЕРМАФРОДИТИЗМА

Кроме врожденной гиперплазии коры надпочечников, женский псевдогермафродитизм может возникать и по другим причинам, например при попадании в женский плод андрогенов из организма матери; так, описан случай женского псевдогерма-

фродитизма  
(Brentnall,  
лизирующей  
здоровую де

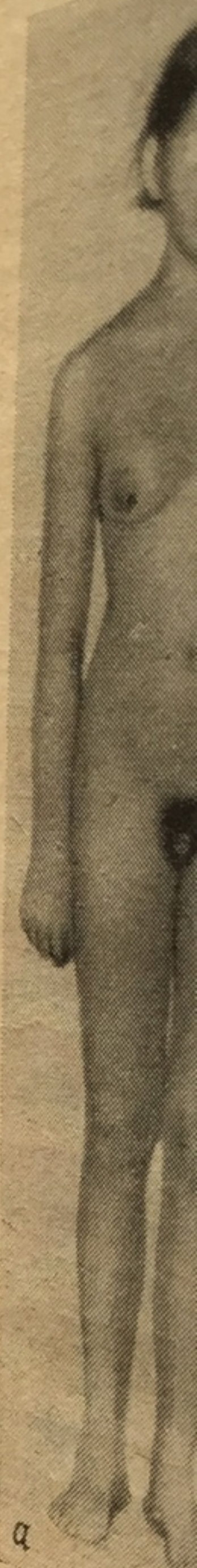


Рис. 42. Боль

С момента ро  
145 см, костн  
менструации.  
на лобке по  
влагалища. Н  
прием л  
а —

ной является  
личных гормо  
1960). Указы  
плода при пр  
рона (Gold,  
7 л. л. Либерман



фродитизма плода при наличии у матери арренобластомы (Brentnall, 1945), хотя описан случай, когда женщина с вирилизующей аденокарциномой коры надпочечников родила здоровую девочку (Cohen, Thomas, 1960). Более частой причи-

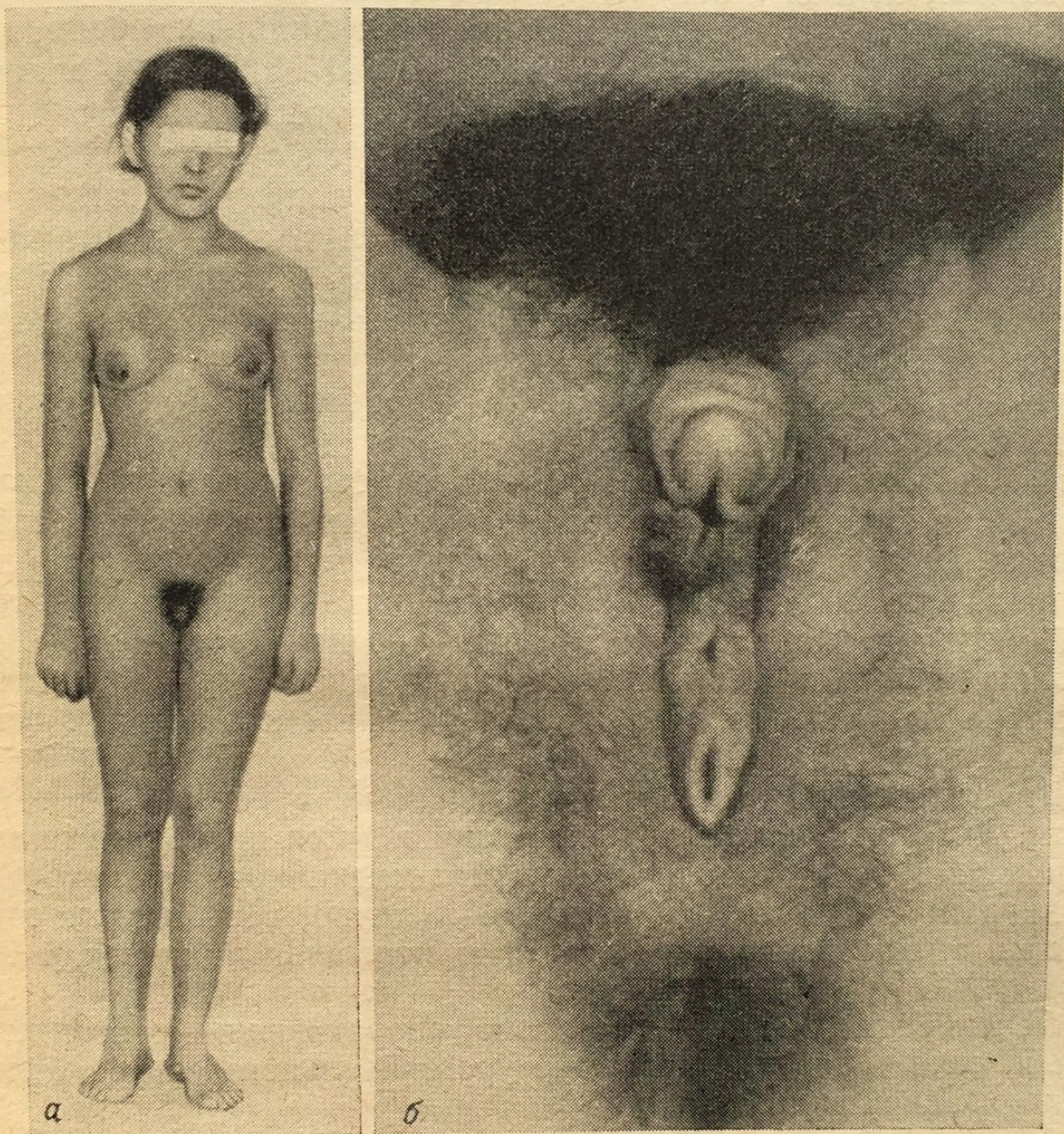


Рис. 42. Больная 12 лет с женским псевдогермафродитизмом неясной этиологии.

С момента рождения увеличен клитор, он продолжает расти. В 12 лет рост 145 см, костный возраст соответствует паспортному. С 11½ лет регулярные менструации. Молочные железы развиты. Гипертрихоза нет. Растительность на лобке по женскому типу. Клитор 3 см. Раздельные отверстия уретры и влагалища. Нормальное выделение с мочой 17-кетостероидов. Мать отрицает прием лекарств во время беременности. Лечение — клиторэктомия.

а — внешний вид больной; б — вид наружных гениталий.

ной является применение матерью во время беременности различных гормональных препаратов (Bongiovanni, McPadden, 1960). Указывается на возможность маскулинизации женского плода при применении матерью тестостерона и метилтестостерона (Gold, Michael, 1958; Grumbach, Ducharme, 1960),



прогестинов (Grumbach и др., 1959; Jones, Wilkins, 1960) или больших доз эстрогенов — например, диэтилстильбестрола по 5—75 мг в день в течение 7—25 недель! (Bongiovanni и др., 1959). По сводным данным Ishizuka и др. (1962), из 147 анализированных ими случаев, когда причиной женского псевдогермафродитизма был прием матерью гормональных препаратов, в 15 случаях речь шла об андрогенах, в 121 случае — о синтетических прогестинах, в 7 случаях — о прогестероне и в 4 случаях — об эстрогенах. В Японии роды детей с аномалией гениталий составили 1,1% от общего числа родов у женщин, получавших не менее чем 2 недели прогестины, — в том числе у девочек аномалии (обычно гипертрофия клитора со срастанием скротолабиальных складок или без него) были в 2,25% случаев. В подавляющем большинстве случаев эти женщины при сроке до 16 недель беременности принимали 19-норстероиды прогестогенного действия.

Наконец, иногда картина женского псевдогермафродитизма отмечается без всяких видимых причин. Так, нами наблюдалась девочка 12 лет, с рождения страдавшая резкой гипертрофией клитора, причем мать отрицала применение ею каких-либо гормонов при беременности. У девочки уже началось половое созревание, имелись регулярные менструации, были достаточно развитые молочные железы, и единственным нарушением оставалась гипертрофия клитора (рис. 42).

Диагноз всех указанных нарушений не представляет трудности. Дифференциальный диагноз приходится проводить только с врожденной гиперплазией коры надпочечников, что нетрудно по данным определения стероидов. Конечно, все больные этой группы имеют половой хроматин и нормальный женский кариотип XX.

Лечение таких больных только оперативное — клиторэктомия и, если требуется, вскрытие уrogenитального синуса с экстериоризацией влагалища.

В данной гл.  
которой следуе  
наружными ген  
гениталий може  
дисгенезии гона  
ющей опухоли  
зирующей форм  
при любых форм  
дится указывать  
гениталии опред  
Следует име  
шенно не имеет  
тывать ребенка,  
тановить «истин  
стью его феноти  
заболевания важ  
сам метод лечени  
нозологически, н  
ный пол). Нако  
кая большая гр  
фродитизм, не  
в связи с чем о  
может обозначат  
Из всех мето  
терсексуальными  
имеют определе  
кой 17-кетостеро  
большое значени  
нед, важную ро  
который являетс



## 9 ГЛАВА

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСЕКСУАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

В данной главе мы приведем краткую схему, руководствуясь которой следует обследовать больных с неопределенного вида наружными гениталиями. Интерсексуальное строение наружных гениталий может быть при многих заболеваниях — смешанной дисгенезии гонад (особенно при развитии андрогенопродуцирующей опухоли тестикула), истинном гермафродитизме, вирилизирующей форме мужского псевдогермафродитизма, а также при любых формах женского псевдогермафродитизма. Не приходится указывать тестикулярную феминизацию, так как при ней гениталии определено женского строения.

Следует иметь в виду, что нозологический диагноз совершенно не имеет целью диагноз пола, в котором следует воспитывать ребенка, и совершенно не претендует на то, чтобы установить «истинный пол», так как пол человека является частью его фенотипа. В связи с этим установление того или иного заболевания важно для прогноза и выбора метода лечения, но сам метод лечения и выбор пола определяются далеко не только нозологически, но и социально (возраст больного, его паспортный пол). Наконец, следует еще раз напомнить о том, что такая большая группа заболеваний, как мужской псевдогермафродитизм, не имеет еще разработанной классификации, в связи с чем одно и то же заболевание различными врачами может обозначаться по-разному.

Из всех методов лабораторной диагностики больных с интерсексуальными гениталиями, бесспорно, наибольшее значение имеют определения полового хроматина и выделения с мочой 17-кетостероидов. Из результатов осмотра больных наибольшее значение имеет наличие или отсутствие матки. Наконец, важную роль в ряде случаев может играть анамнез, который является очень характерным у больных врожденной



гиперплазией коры надпочечников (оволосение и быстрый рост с раннего детства и т. д.), может дать указание на прием матерью гормонов в начале беременности и др. Наконец, некоторое значение имеет определение кариотипа (Jones, 1965). Однако мы должны оговориться — патологический кариотип может помочь в диагностике хромосомной аномалии, но никогда не может являться доказательным для установления диагноза заболевания, так как разные заболевания могут иметь сходный кариотип, как, например, кариотип  $XO/XY$  может быть при смешанной дисгенезии гонад, некоторых формах мужского псевдогермафродитизма и др. Кроме того, нормальный кариотип совсем не обязательно исключает аномалию — так, при истинном гермафродитизме может быть кариотип  $XX$ , а при различных состояниях, включая даже дисгенезию гонад, может быть мужской кариотип  $XY$  (табл. 10).

ТАБЛИЦА 10

Основные дифференциально-диагностические признаки интерсексуальных состояний

Диагноз	Характерный анамнез	Наличие матки	Повышенное выделение 17-кетостероидов	Половой хроматин	Кариотип
Врожденная гиперплазия коры надпочечников у женщин . . . . .	+	+	+	+	$XX$
Женский псевдогермафродитизм из-за приема матерью гормонов во время беременности . . . . .	+	+	—	+	$XX$
Женский псевдогермафродитизм неизвестной этиологии . . . . .	—	+	—	+	$XX$
Истинный гермафродитизм . . . . .	—	+ или —	—	Чаше +, реже —	Чаше $XX$ , реже иной
Маскулинизирующая форма мужского псевдогермафродитизма . . . . .	—	+ или —	—	Почти всегда —	Почти всегда $XY$

При диагностике интерсексуальных состояний определенную роль играет и вероятность встретить ту или иную патологию. В этой связи представляет интерес обширная статистика кли-

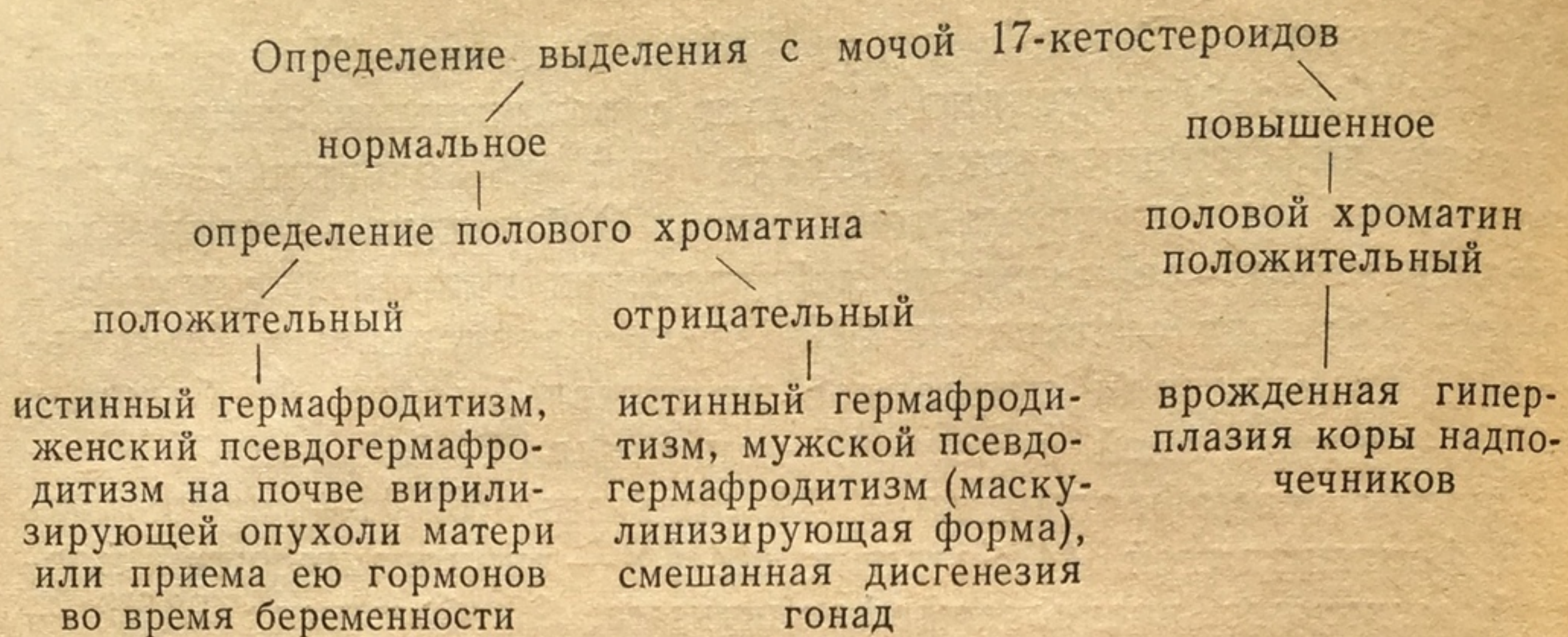


ники Уилкинса (Bergada и др., 1962). В течение 20 лет в этой клинике было обследовано 312 лиц с различными аномалиями половой дифференцировки. Среди них 88 больных страдали дисгенезией гонад; кроме того, еще у 3 больных в рудиментах имелось некоторое развитие лейдиговских клеток. В сумме эта группа больных составляет 29% всех обследованных. 10 больных (3%) страдали смешанной дисгенезией гонад, 12 больных (4%) — дисгенезией семенных канальцев, 3 больных (1%) — истинным гермафродитизмом, 19 больных (6%) — тестикулярной феминизацией, 44 больных (14%) — вирилизующей формой мужского псевдогермафродитизма, 95 больных (30%) — врожденной гиперплазией коры надпочечников, 38 больных (12%) — прочими формами женского псевдогермафродитизма. Как видно, среди больных 60% имели заболевания, при которых имеются интерсексуальные наружные гениталии, и из этих заболеваний на первом месте по частоте стоит врожденная гиперплазия коры надпочечников. Конечно, эта статистика детской клиники явно занижает долю больных дисгенезией гонад, так как многие из них впервые обращаются к врачу лишь в пубертатный и постпубертатный период. Еще более занижена доля больных дисгенезией семенных канальцев, которые обращаются почти исключительно по поводу бесплодия или импотенции также в постпубертатный период. Однако статистика дает правильное представление о соотношении частоты различных заболеваний, связанных с интерсексуальными гениталиями.

Из наблюдавшихся нами 103 больных 53 больных страдали дисгенезией гонад, 2 больных — смешанной дисгенезией гонад, 14 больных — дисгенезией семенных канальцев, 5 больных — тестикулярной феминизацией, 5 больных — маскулинизирующей формой мужского гермафродитизма, 23 больных — врожденной гиперплазией коры надпочечников, 1 больная — женским псевдогермафродитизмом неясной этиологии. Почти все эти больные были пубертатного или постпубертатного возраста. Отличием от данных Уилкинса является полное отсутствие случаев женского псевдогермафродитизма на почве приема матерью гормонов во время беременности. Это объясняется тем, что в СССР для предупреждения спонтанного аборта не применяются синтетические прогестины, а также не проводится лечение в первый период беременности большими дозами эстрогенов, прогестерона и андрогенов. В то же время наши данные дают представление о пропорции лиц с неопределенного вида наружными гениталиями, которые составляли 30% от общего числа обследованных.

Для обследования больных с неопределенными наружными гениталиями можно использовать следующую схему:





Для уточнения диагноза истинного, ложного мужского, ложного женского гермафродитизма и смешанной дисгенезии гонад в этих случаях необходима уретроскопия, а нередко лапаротомия и биопсия гонад.

Схема показывает, что и при использовании лабораторных методов диагностики, тем не менее, остается значительная группа больных, у которых правильный диагноз может быть установлен только после операции и биопсии гонад.

Многочисленные наблюдения показали ведущую роль в формировании того, что организм принимает за поведение, психическое. Большинство из них жизни и изменений у эстрогенов жизни кастрированных. Если же та же эстрогены вводить эстрогены. Следовательно не эстрогены даже подавляют время введения тестостерона. Следовательно, возбудимость кастрированных, не влияя на половое и др., [1966]. Беременность разрушается гипоталамической, [1964]. Решающую роль играют по-



## 10 ГЛАВА

### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОЛОГИИ ПОЛА

#### ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ

Многочисленные опыты на различных видах животных показали ведущую роль определенных отделов нервной системы в формировании полового поведения. При этом очень важно то, что организация нервных структур, ответственных за половое поведение, происходит задолго до полового созревания животного. Большинство опытов было проведено на крысах в первые дни их жизни и на беременных самках с целью вызывания изменений у эмбрионов. Так, выяснено, что если в первые 4 дня жизни кастрировать самца, то позднее он ведет себя как самка. Если же такому или интактному самцу в первые дни жизни вводить эстрогены, то таких изменений поведения не наблюдается. Следовательно, женский характер поведения вызывается не эстрогенами, а отсутствием андрогенов, а эстрогены даже подавляют этот процесс (Feder, Whalen, 1965). В то же время введение самцам в первые 5 дней жизни эстрадиола или тестостерона, а самкам эстрадиола резко подавляет половую активность взрослых животных даже при небольших дозах гормонов, не влияющих на строение гонад (Oriol и др., 1964). Если кастрированному самцу в раннем возрасте вводить андрогены, то половое поведение формируется у него нормально (Feder и др., 1966). Если вводить андрогены крысе в последние 5 дней беременности, то у родившихся самок в будущем не только нарушается циклическая гонадотропная активность гипоталамуса и гипофиза, но и совершенно нарушается спаривание (Kennedy, 1964). Тестостерон усиливает половую активность кастрированных самцов, а эстрогены усиливают ее у самок.

Решающая роль андрогенов в созревании центров, регулирующих половое поведение у крыс, ясно видна и в опытах,



проведенных с введением антиандрогена (1,2 $\alpha$ -метилен-6-хлор- $\Delta^6$ -17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон-ацетата) беременным самкам. У родившихся самцов не только нарушалось формирование наружных половых органов (образовывалось влагалище), но в присутствии других самцов позднее появлялось половое поведение, свойственное самкам (Neumann, Elger, 1965).

Ответственные за половое поведение отделы нервной системы находятся в гипоталамической области и в лимбической системе (гиппокампус, миндалевидные и грушевидные ядра, некоторые участки зрительного бугра) (Klüver, Bucy, 1937; Kim, 1960; Е. Эндреци, К. Лишак, 1961; Phoenix, 1961; P. Maclean, 1962).

Созревание этих центров требует действия тестостерона на определенных ранних стадиях онтогенеза (Morrison, Johnson, 1966).

Индивидуальные особенности животных видны из опытов над морскими свинками-самцами с весьма различной исходной половой активностью. Кастрация всех животных привела постепенно к полной утрате половой активности, но этот процесс был значительно более медленным у животных с высокой исходной активностью. Затем, уже после полной утраты половой активности всеми животными, им вводили тестостерон, после чего половая активность восстанавливалась в прежнем, весьма различном, объеме. Интересно, что дальнейшее повышение дозы гормона не влияло существенно на активность и совершенно не вело к уменьшению ее различий между отдельными животными (Grunt, Young, 1952).

На основании многочисленных исследований с введением андрогенов или эстрогенов крысам разного пола в различные периоды развития были сделаны следующие выводы: 1) животные обоего пола рождаются с сексуальной организацией специфических нервных центров женского характера; 2) в первые же дни жизни этот характер нервных центров прочно фиксируется у самок; 3) в первые дни жизни у самцов под влиянием гормонов яичек активно формируется мужской характер полового поведения (Harris, Levine, 1965).

Не следует, однако, думать, что выявленные на крысах закономерности имеют всеобщий характер. Опыты на кроликах, например, показали, что введение андрогенов в первые три дня жизни приводит лишь к отсрочке начала нормального полового поведения, но не влияет на его характер (Campbell, 1965).

Важно то, что в определенный период развития индивида андрогены существенно влияют на будущую организацию нервных центров, регулирующих половое поведение, хотя у различных видов млекопитающих это происходит на разных сроках эмбриогенеза. У крыс — это поздний пренатальный и ранний постнатальный период; у кроликов — только пренатальный; у человека, по косвенным данным, созревание центров, регули-



рующих характер полового поведения, происходит в довольно ранние сроки внутриутробного развития.

Все указанные факты, однако, совершенно не означают, что в формировании полового поведения высшие отделы нервной системы не участвуют. Роль коры головного мозга проявляется в том, что даже у низших млекопитающих отчетливо выражено индивидуальное предпочтение в половом поведении. При изучении половой реакции баранов на овец выяснилось, что в отношении одной и той же овцы реакция у барана постепенно угасала, но появлялась вновь на довольно высоком уровне при подпускании к другой овце (Perelko, Clegg, 1964). У обезьян половое предпочтение выражено настолько ярко, что следует половое поведение изучать не отдельных особей, а пары животных (Michael, 1965). Еще более наглядно роль коры головного мозга видна при изучении группового фактора полового поведения у обезьян: если обезьяны кормились от «подставных» матерей (кукол) и росли без общения с другими молодыми обезьянами, то позднее они не могли спариваться; если их вскармливали матери, но они были лишены общения с другими обезьянами, то половое поведение было менее нарушено, но все же отличалось от поведения у обезьян, которые и вскармливались матерями и росли в общении с другими молодыми животными (Harlow, 1962).

Следует отметить, что в ходе филогенетического развития меняется и характер половой активности во времени. У низших млекопитающих, у которых самки имеют эстральный цикл, половое поведение обычно определяется этим циклом: у большинства видов половой акт возможен только во время течки и, как правило, приводит к зачатию. У некоторых видов (кролики, кошки) половой акт имеет своим результатом рефлексорную овуляцию и также приводит к беременности. У приматов эстральный цикл сменился менструальным, при котором овуляция происходит в середине цикла. У обезьян половая жизнь уже охватывает большую часть менструального цикла — фолликулиновую и часть лютеиновой фазы, при этом в фолликулиновой фазе половая активность наибольшая, а в лютеиновой наименьшая. Вполне возможно, что на половую активность пары животных влияют в большой мере раздражения, исходящие от самки (например, запах вагинальной слизи и др.) и зависящие от фазы цикла. Овариоэктомиа самки быстро приводит к угасанию половой активности самца, а введение самке эстрогенов восстанавливает эту активность (Michael, 1965). Учитывая, что к зачатию приводит лишь та часть половой активности, которая падает на время овуляции, можно сказать, что у приматов впервые возникла ациклическая половая жизнь и была утеряна биологическая целесообразность подавляющего большинства половых актов (Spuhler, 1963). В еще большей мере это



относится к человеку, у которого половая активность пары равным образом часто отмечается и в пред- и в послемеенструальный период, а в 34% случаев вообще не находится в связи с фазами цикла (D'Arcy Hart, 1960). Поскольку у человека лишь 4% половых актов, не сопровождающихся предохранением от беременности, приводит к зачатию, можно сказать, что половая жизнь у людей в значительной мере перестала определяться чисто репродуктивной целесообразностью.

### ПСИХО-СЕКСУАЛЬНАЯ ОРИЕНТАЦИЯ

Для того, чтобы правильно установить паспортный пол у ребенка с неопределенными наружными гениталиями, необходимо знать, чем определяется психо-сексуальная ориентация, т. е. направленность полового чувства. Здесь же следует оговориться, что речь идет о лицах, не страдающих психическими нарушениями (гомосексуализм, трансвестизм и т. д.).

Прежде всего речь может идти о роли гормонального фактора, тем более, что приведенные выше опыты на животных показали решающую роль андрогенов в формировании мужского полового поведения. У человека, однако, половые гормоны уже не играют такой определяющей роли. Изучение этого вопроса возможно лишь на лицах с нарушенным по сравнению с паспортным полом балансом гормонов и при отсутствии генетических нарушений, например при врожденной вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников. При этом заболевании избыток андрогенов, вырабатываемых еще в эмбриональный период корой надпочечников, приводит к формированию наружных гениталий, приближающихся к мужским, с резкой гипертрофией клитора, что создает впечатление полового члена с гипоспадией. Многочисленные наблюдения показывают, что психо-сексуальная направленность таких больных не определяется степенью вирилизации. В тех случаях, когда паспортным полом является женский, даже резкая гипертрофия клитора и оволосение по мужскому типу не ведут к мужской ориентации. Напротив, это заболевание приводит к тяжелым внутренним конфликтам, так как больные не могут быть «как все девушки».

Так, у больной 12 лет, имелась резкая гипертрофия клитора, способного к эрекции. Больная стеснялась посещать туалет, баню и была постоянно в подавленном настроении, но психо-сексуальная ориентация оставалась женской. Успешное оперативное и гормональное лечение привело к резким изменениям не только внешнего облика больной, но и ее настроения. При этом нормальная женская ориентация нашла свое естественное выражение в одежде, поведении и т. д.

Аналогичные явления отмечены были нами и у других больных, в том числе даже у тех, которые из-за резкой вирилизации были вынуждены часто бриться. Интересно отметить, что



до лечения такие больные нередко повышенно сексуальны, рано начинают половую жизнь (например, одна больная с 13½ лет). Но несмотря на гипертрофию клитора, гипертрихоз, отсутствие развития молочных желез и менструаций, половая жизнь у всех таких больных происходит нормально, как у женщин, и в литературе не описано ни одного случая просьбы о смене паспортного пола на мужской. Таким образом, андрогены обуславливают у больных повышенную эротичность (см. ниже), но характер полового чувства определяется не ими.

Значительно сложнее и трагичнее обстоит дело с точно такими же больными, у которых при рождении был неправильно диагностирован мужской пол. При этом эротичность не может найти выхода у ряда больных из-за искривления клитора.

Так, больной 32 лет обратился с жалобами на невозможность половой жизни. При обследовании выяснилось, что больной является женщиной с врожденной гиперплазией коры надпочечников, с гипертрофированным клитором, уrogenитальным синусом и т. д. Больная считала себя мужчиной, тем более, что имела мускулистое мужское телосложение, брилась и т. д. Понятно, что переделка паспортного пола на женский в данном случае совершенно исключена.

У другой из наблюдавшихся нами больных в возрасте 5 лет было правильно диагностировано заболевание, но ребенка посчитали мальчиком, что соответствовало ранее установленному паспортному полу. Правильно назначенные кортикоиды привели к феминизации, регулярным менструациям уже с 8 лет, развитию молочных желез, но когда рост ребенка достиг 134 см, эпифизарные щели закрылись. Гипертрихоз вследствие рано начатого лечения был выражен незначительно. Однако мужская психо-сексуальная направленность была настолько резкой, что больной с детства участвовал только в мужских играх и т. д. Ребенок выше среднего интеллекта, очень много читал и понимал, в основном, свое состояние. Тем не менее, он заявил родителям, что покончит с собой, если его захотят «сделать девочкой». Беседы с больным и его родителями показали полную невозможность переделки паспортного пола на женский, хотя, как указано выше, у больного наблюдалась лишь небольшая гипертрофия клитора при хорошо развитых молочных железах и регулярных менструациях.

Приведенные выше примеры показывают, что сам по себе избыток андрогенов у человека не предопределяет психо-сексуальной направленности: эта направленность может быть мужской даже при наличии феминизации и женской — даже при наличии эрегирующего клитора. Следует, однако, обратить внимание на то, что ориентация почти всегда совпадает с паспортным полом. В ряде случаев женщины с таким заболеванием и с мужским паспортным полом живут половой жизнью как мужчины (Creschio, 1865; А. Г. Варшавский, 1960; Pawlikowski и др., 1964), а девочки считают себя мальчиками (Е. А. Васюкова и др., 1964).

Не определяется ли психо-сексуальная направленность генетическими факторами? Не связана ли она со строением гонад? Исследование больных с нарушениями половой дифференцировки дает отрицательный ответ на эти вопросы. Прежде



всего следует отметить, что значительное большинство больных дисгенезией гонад имеет кариотип  $XO$ , а поскольку одна  $X$ -хромосома есть в клетках как мужчин, так и женщин, такие лица в хромосомном смысле не соответствуют ни мужскому, ни женскому полу. Гонады у них также отсутствуют, т. е. в этом отношении они также бесполо. Однако они всегда считают себя женщинами, и наружные половые органы у них имеют женское строение. Нередко такие больные живут половой жизнью. С другой стороны, больные с дисгенезией семенных канальцев с кариотипом  $XXY$  являются бесплодными мужчинами, нередко страдают гинекомастией и отсутствием вторичного оволосения мужского типа, но паспортный пол у них всегда мужской, наружные половые органы мужского типа и психо-сексуальная направленность также мужская, гомосексуальная направленность у таких больных крайне редка (Moneu, 1963). В 70% случаев такие больные живут половой жизнью и всегда как мужчины (Pasqualini и др., 1957).

Особый случай представляет собой тестикулярная феминизация, при которой генетически пол мужской (кариотип  $XY$ ), гонада по строению представляет собой яичко, но сперматогенеза нет. Таких больных при рождении всегда считают девочками, многие из них ведут половую жизнь как женщины, например двое из наблюдавшихся нами. При маскулинизирующей форме мужского псевдогермафродитизма и женском паспортном поле даже появление в пубертатном периоде резко выраженного гипертрихоза не сказывается на психо-сексуальной направленности. У наблюдавшейся нами больной 15 лет имела резкая гипертрофия способного к эрекции клитора, отсутствовали молочные железы, был резко выраженный гипертрихоз, — тем не менее, она считала себя девочкой и поведение ее было женским (стремление одеваться, красить губы, интерес к обществу мальчиков и т. д.).

Еще один пример представляет собой смешанный тип дисгенезии гонад, при котором кариотип обычно  $XO/XY$  имеется лишь одна гонада, являющаяся дисгенетичным яичком.

Нами наблюдались двое таких больных, у которых яички вырабатывали много андрогенов. В результате этого у обеих больных (27 лет и 23 лет) наблюдался выраженный вирилизм — резкая гипертрофия клитора, крайне резкое оволосение, заставляющее больных бриться, мужское телосложение и т. д. Тем не менее, паспортный пол у обеих был женским, и психо-сексуальная направленность соответствовала ему. Обе они обратились с жалобами на оволосение и аномалию наружных половых органов. Одна из них сообщила, что под влиянием чтения литературы начала как бы «примерять» к себе мужской пол, но это было очень трудно и «не получалось». Обе они проявили свою прежнюю женскую ориентацию после успешного лечения.

Как видно, ни сам по себе мужской кариотип, ни мужская гонада не определяют мужской психо-сексуальной направленности. Аналогичный вывод можно сделать также на основа-



нии изучения различных форм мужского псевдогермафродитизма и истинного гермафродитизма, при которых паспортный пол, а также и половая роль могут быть у одних больных мужскими, у других женскими, в зависимости от характера наружных половых органов (Armstrong, 1955; Jones, Scott, 1958; Dewhurst и др., 1963; Hungerford, 1965).

Все приведенные выше факты показывают, что при совершенно идентичной клинической картине одни больные могут считать себя мужчинами, а другие — женщинами и что психо-сексуальная ориентация не определяется исключительно ни генетическими, ни гонадными, ни гормональными факторами. Однако во всех рассмотренных нами случаях ориентация совпадает с паспортным полом.

**Характер психо-сексуальной ориентации у человека.** Паспортный пол определяет воспитание ребенка от момента его рождения, предопределяя имя, выбор игрушек, одежды и т. д. Если же позднее появляются такие признаки, которые не укладываются в привычные представления о поле данного ребенка и он сам замечает, что половые органы или вторичные половые признаки отличаются от таковых у других детей того же паспортного пола, это приводит к тяжелым внутренним конфликтам, но обычно не ведет к изменению психо-сексуальной ориентации (Money и др., 1955). Такие внутренние конфликты могут возникать уже в детском саду (например, у больной 4 лет с врожденной гиперплазией надпочечников, над которой из-за гипертрофии клитора начали смеяться другие дети), но чаще всего возникают в школе. Нередко отличия от окружающих, вызывающие нескромные вопросы или насмешки других детей, заставляют больных бросить школу. Так, одна больная, страдающая врожденной гиперплазией надпочечников, перестала посещать школу, несмотря на то, что училась хорошо. После успешного лечения она возобновила занятия и закончила школу, а позднее техникум. Нужно отметить, что благоприятное влияние на психику больных оказывает не начало половой жизни (этого часто и не происходит), а именно сознание того, что они перестали отличаться от лиц своего пола, что для них возможно все то, что и для других.

На мальчиках и юношах крайне отрицательно сказывается гинекомастия. Она рождает чувство неполноценности и может влиять на многие аспекты жизни и поведения (Karl, Meyer, 1964; Kvale, Fishman, 1965).

В возрасте 2—2½ лет ребенок обычно уже начинает осознавать свою принадлежность к тому или иному полу, поэтому к этому возрасту диагноз пола должен быть окончательно установлен (Money и др., 1955).

Воспитание в современном обществе определяется паспортным полом ребенка, а паспортный пол в свою очередь



устанавливается при его рождении на основании вида наружных гениталий. Следовательно, именно строение наружных половых органов в большой мере предопределяет, хотя и косвенно, кем будет считать себя ребенок: мальчиком или девочкой — и к какому полу его будут относить окружающие (Морей и др., 1955). При этом следует иметь в виду, что речь идет о строении наружных половых органов в момент рождения, а не позднее. Значит, при наличии фаллуса с гипоспадией все зависит от того, как этот клинический признак будет расценен: если в родильном доме решат, что речь идет о половом члене с гипоспадией, — ребенка сочтут мальчиком; если же решат, что имеется гипертрофия клитора и нормальная женская уретра, — ребенка сочтут девочкой. Поэтому крайне важно уже в родильном доме при рождении ребенка, а если это невозможно, то в ближайшие месяцы установить пол воспитания и, следовательно, рекомендуемый паспортный пол ребенка.

#### ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ УСТАНОВКИ ДИАГНОСТИКИ ПОЛА

Клинические наблюдения показывают, что решающей в диагностике пола должна быть возможно лучшая будущая семейная и социальная роль больного. При этом совершенно неправильно представлять себе дело так, будто речь идет только о возможности половой жизни. Социальная сторона вопроса значительно шире. Прежде всего низкий рост значительно более приемлем для женщины, чем для мужчины. Кроме того, мужчин очень травмирует отсутствие растительности на лице, и именно отсутствие ее, а не невозможность половой жизни нередко является главной жалобой больных с мужским гипогонадизмом. Наконец, при диагностике пола следует предвидеть и отдаленные последствия терапии тех или иных нарушений. Ввиду всего этого мы разделяем существующие представления о диагностике пола при рождении ребенка (Gordon, Dewhurst, 1962; Hauser, 1963), которые сводятся к следующему: 1) все новорожденные с неопределенными гениталиями и с наличием полового хроматина должны считаться девочками, так как при этом речь идет либо о различных формах женского псевдогермафродитизма, легко поддающихся терапии, либо об истинном гермафродитизме, при котором в случае неопределенных гениталий предпочтителен женский пол; 2) при неопределенного вида гениталиях у новорожденных и при отсутствии полового хроматина следует предпочесть мужской пол при небольших степенях гипоспадии и при удовлетворительном развитии полового члена. Если же половой член рудиментарный и имеется резкая гипоспадия, делающие сомнительным успех будущего лечения, следует предпочесть женский паспорт-



наружных половых органов, кем — и к пенису и др., т. о. строение не позднее зависит от пола: если неясно, то решают, что уретра, — уже в рождение, возможно, и, следовательно, пол; 3) при неопределенных наружных половых органах, если при всех исследованиях диагноз пола новорожденного остается неясным (например, у некоторых больных истинным гермафродитизмом), предпочтение следует отдать женскому паспортному полу; 4) если наружные гениталии представляются несомненно мужскими, паспортный пол должен быть мужским, независимо от кариотипа и наличия полового хроматина.

Во всех случаях спорной принадлежности ребенка к тому или иному полу следует посоветовать родителям дать ребенку неопределенное имя (Александр — Александра, Валентин — Валентина, Евгений — Евгения и др.). Конечно, ни в коем случае нельзя произносить слово «гермафродит», говорить о двуполости и т. д. Следует сказать родителям, что все дети закладываются в утробе матери двуполоыми, что разница между полами лишь количественная, что образование пола требует времени и иногда задерживается и поэтому речь идет о том, что через короткое время с помощью исследований удастся выяснить, какого пола ребенок, и провести требуемые терапевтические и хирургические меры (Уилкинс, 1963). В этой связи следует подчеркнуть необходимость крайне бережного отношения к психике родителей. В случае, если к моменту выписки из родильного дома паспортный пол ребенка установить не удалось, необходимо рекомендовать родителям обратиться в специализированные учреждения в ближайшие 1—1½ года, так как во всех без исключения случаях пол ребенка должен быть обязательно установлен в первые 1½—2 года жизни.

#### ПОЗДНЯЯ СМЕНА ПАСПОРТНОГО ПОЛА

В практике бывают случаи, когда приходится решать вопрос о смене паспортного пола у больных старше 5—10 и даже 15 лет. Как правило, если смена пола происходит в таком позднем возрасте — она не остается безвредной для психики больного. В связи с этим крайне редко врачи имеют моральное право сами предлагать больным смену паспортного пола (Teter, Boczkowski, 1965).

В то же время, если больной или больная с неопределенными наружными гениталиями настаивают на смене паспортного пола, то следует со всей серьезностью подойти к этому вопросу. Недопустимо оказывать на больного давление, так как в ряде случаев отказ в сколько-нибудь обоснованной смене пола может иметь трагические последствия — полную невозможность примириться со своим паспортным полом, явно противоречащим виду наружных половых органов (Teter, Boczkowski, 1965). Врач в таких случаях должен спокойно обсудить



с больным все «за» и «против», открыто указать на сложность адаптации к новой роли, но окончательное решение остается за больным.

Вопрос о смене пола встает при грубых ошибках его определения в детстве. О частоте такого явления дают представление данные, основанные на изучении 242 больных с неопределенного вида гениталиями (Jones, Wilkins, 1961). Из этих больных было 47 лиц, страдавших мужским псевдогермафродитизмом, и 21 имели женский паспортный пол, хотя строение гениталий делало такой пол предпочтительным у 29 больных. Всего из 242 больных лишь у 20 гениталии были удовлетворительно развиты как мужские. Таким образом статистические данные говорят о том, насколько чаще следует отдавать предпочтение женскому паспортному полу у детей с неопределенными гениталиями. В этой же работе авторы указывают, что при мужском псевдогермафродитизме с отсутствием матки и влагалища и резко гипопластичным половым членом следует в детстве удалять член и воспитывать таких лиц как девочек, а во взрослом состоянии произвести вагинопоез. Правильность такого подхода подчеркивается безуспешностью попыток развить гениталии у таких больных в мужские применением даже высоких доз андрогенов.

Нередко в литературе описываются случаи якобы успешной смены пола у взрослых и детей старшего возраста. Публикация таких случаев оправдана, так как они составляют в целом ничтожное меньшинство среди всех больных с нарушениями половой дифференцировки. Однако изучение данных, опубликованных в литературе, заставляет нас усомниться в успешности смены паспортного пола у большинства больных. Мы считаем в связи с этим необходимым рассмотреть ряд опубликованных за последние годы случаев.

Dewhurst, Gordon (1963) сообщили об успешной смене пола у 20 больных старше  $3\frac{1}{2}$  лет (одно собственное наблюдение и 19 случаев, сообщенных другими врачами). В ряде случаев сами больные, сравнивая свои гениталии с гениталиями сверстников, с детства имели сомнение в отношении принадлежности к тому или иному полу.

Так, в одном случае больная 20 лет с мужским псевдогермафродитизмом знала об аномалии гениталий с 7-летнего возраста, росла как девочка, но в 20 лет сменила пол на мужской. Позднее этот «больной» женился, но не жил половой жизнью. Хотя в этом случае «больной» и врач сочли смену пола успешной, нам представляется, что невозможность половой жизни должна была позднее создать для больного конфликтную ситуацию. В то же время у врача не было оснований отказать в смене пола.

У 6 больных  $3\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$  лет с врожденной гиперплазией надпочечников смена пола с мужского на женский была встречена самими детьми с радостью, и, учитывая высокую эффективность лечения этого заболевания, успешность смены пола в этих случаях несомненна (одна из этих больных позднее родила ребенка). Однако у двух детей с тем же заболеванием в та-





Рис. 43. Кисть больной 16 лет с дисгенезией гонад.

Дифференцирование скелета соответствует характерному для 16-летних лиц мужского пола и 13½-летних лиц женского пола. Патологические углубления в метафизах фаланг. Смежные отделы некоторых эпифизов слегка увеличены в сторону метафизов. Преимущественное отставание роста в длину IV- и V-пестных костей. Очень тонкий диафиз в IV-пестной кости. Аномалия развития лучезапястных суставов. Остеопороз.



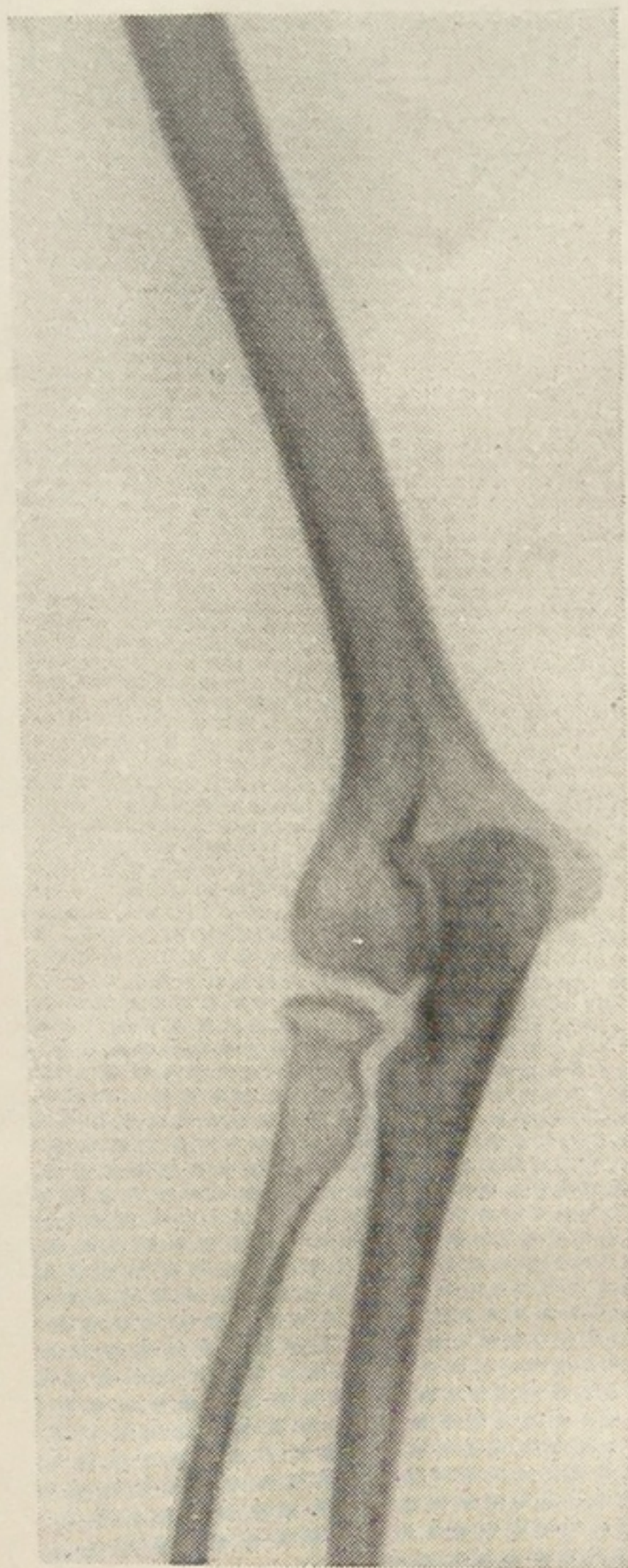
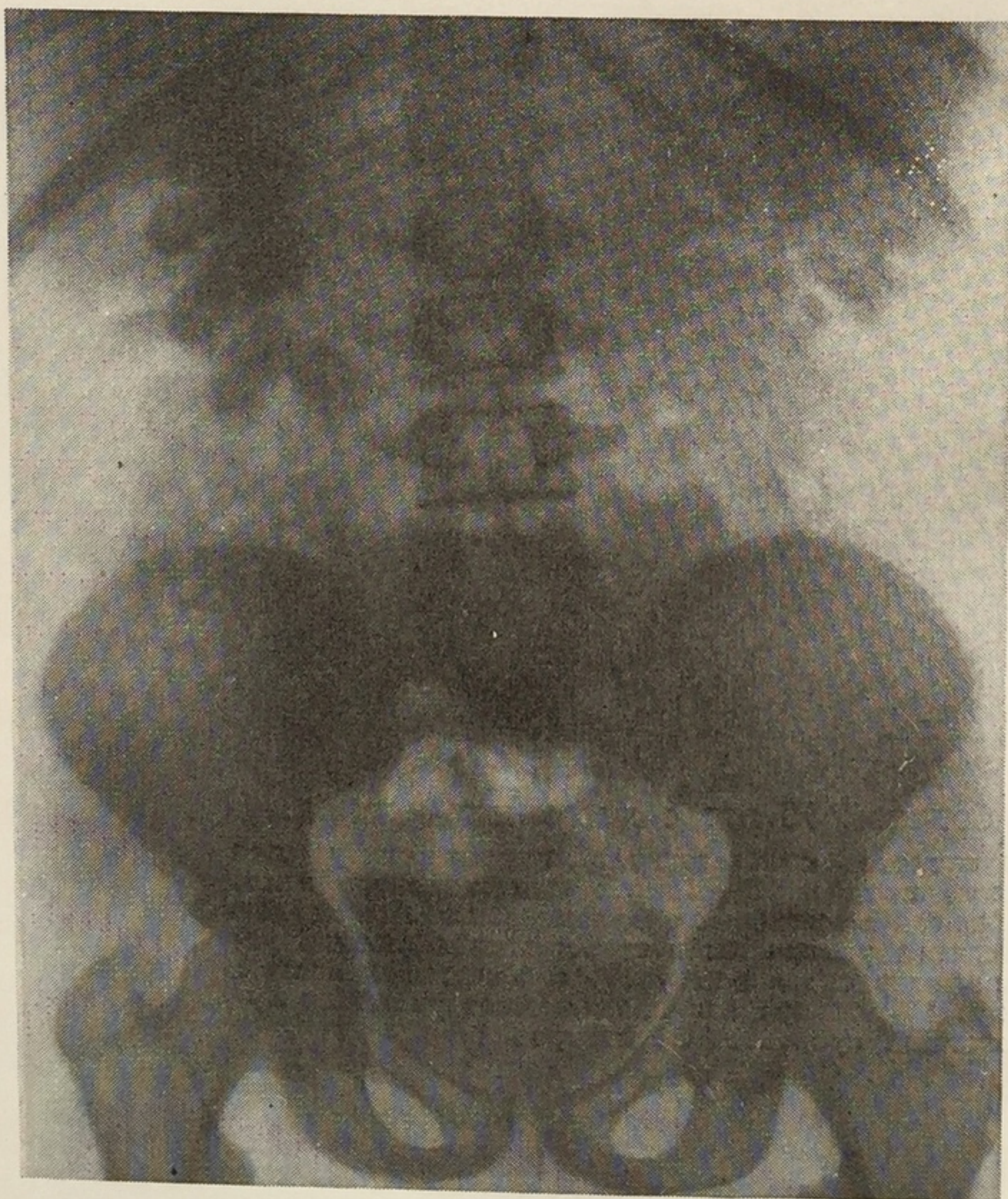
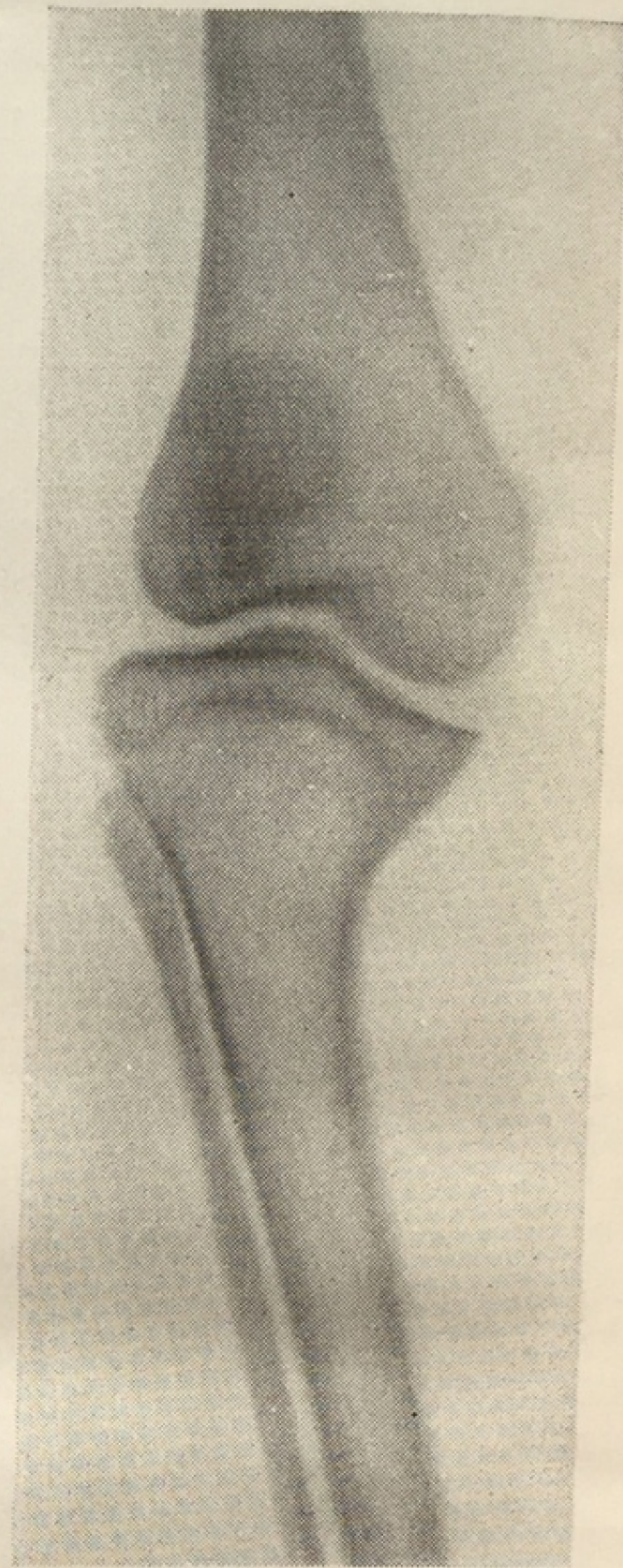


Рис. 44. Локтевой сустав больной 17 лет с дисгенезией гонад.

Эпифизы синостозировали с метафизами, хотя в других отделах скелета такие синостозы не наступили. Эпифизы относительно широки по сравнению с тонкими диафизами. Диффузный остеопороз. Надмыщелки плечевых костей крупные, недоразвитие головчатого возвышения, бороздка блока достаточно глубока. Головка луча имеет треугольную форму, проксимальная суставная поверхность ее выпукла. Относительно велика бугристость луча.

Рис. 46. Коленный сустав больной 19 лет с дисгенезией гонад.

Резкая варусная девиация сустава. Недоразвит наружный мыщелок бедра. Патологическая форма проксимального метафиза большеберцовой кости, чрезмерная выпуклость его. На медиальной поверхности этого метафиза экзостоз. Уменьшена высота проксимального эпифиза большеберцовой



кости. Искривление ее диафиза, в определенной мере адаптационное, скрадывающее при клиническом осмотре аномалию развития сустава.

Рис. 45. Внутривенная урограмма больной 17 лет с дисгенезией гонад.

Правосторонний гидронефроз. Правая лоханка проецируется на почку, мочеточник пересекает ее. Левая почка и левый мочеточник в пределах нормы. Мочевой пузырь похож на перевернутую каску. Деформация таза в виде «карточного сердца». Диффузный остеопороз позвоночника и таза.

...же возрасте  
...ским нару  
Из 3 больных  
...с муж  
...с жен  
...14 лет отмечена  
...смена пола с жен  
...но больной на  
...у 8 больных  
...женского на  
...лишь в одном слу  
В одном случ  
...матерью при бере  
...с мужского н  
...успешной смене п  
...псевдогермафроди  
...ности смены пола  
...наблюдение над в  
...у которого после  
...эрекции была нев  
Значительно  
больших анома  
Так, Н. Е. С  
портным полом 2  
половые фантазии  
была успешной, и  
гой стороны, соо  
17 лет с женски  
была успешной,  
Отдельно с  
факторы, иног  
Girgis (1962)  
произведенную  
гермафродитизм  
Ясно, что полов  
ба его о смене  
ском паспортно  
обеспечить себя  
ном случае гово  
В эндокрин  
ского р-на Лени  
пола с мужского  
перплазией надп  
Иногда боль  
оставляет после  
С. Я. Долецкий  
денной гиперпла  
портный пол был  
авторы впервые  
новили, что смен  
вая смена паспо  
невозможной.



ком же возрасте смена пола с мужского на женский привела к тяжелым психическим нарушениям.

Из 3 больных истинным гермафродитизмом у двух в возрасте 4½ лет пол сменился с мужского на женский, и в одном из этих случаев спустя 14 лет отмечена очень хорошая адаптация к новой роли. В одном случае смена пола с женского на мужской в возрасте 5 лет расценена как успешная, но больной наблюдался лишь до возраста 11 лет.

У 8 больных мужским псевдогермафродитизмом произведена смена пола с женского на мужской, в 6 случаях смена расценена как успешная, но лишь в одном случае (!) ограниченно возможна половая жизнь.

В одном случае имелся женский псевдогермафродитизм из-за приема матерью при беременности андрогенов. В этом случае в 4 года пол был сменился с мужского на женский с успехом. В литературе сообщалось также об успешной смене пола с женского на мужской у больного 14 лет с мужским псевдогермафродитизмом (Berg и др., 1963), но в таком возрасте об успешности смены пола говорить все же преждевременно. В пользу этого говорит наблюдение над взрослым больным с тем же заболеванием (Jeffcoate, 1961), у которого после такой же смены пола половая жизнь из-за недостаточной эрекции была невозможна, так что сам больной считал смену пола ошибкой.

Значительно проще произвести смену пола в случаях небольших аномалий.

Так, Н. Е. Савченко (1962) сообщает о двух больных с женским паспортным полом 23 и 26 лет, страдавших гипоспадией. С юности у них были половые фантазии, в которых они выступали в роли мужчин. Смена пола была успешной, и они позднее жили половой жизнью как мужчины. С другой стороны, сообщалось о смене пола с мужского на женский у больной 17 лет с женским псевдогермафродитизмом неясной этиологии; смена пола была успешной, больная с 20 лет замужем (Norris, Keettel, 1962).

Отдельно стоит один случай, показывающий социальные факторы, иногда лежащие в основе смены пола. Ghabrial, Girgis (1962) описали смену пола с женского на мужской, произведенную в возрасте 20 лет у больного мужским псевдогермафродитизмом, у которого в детстве был удален клитор. Ясно, что половая жизнь у такого больного невозможна, а просьба его о смене пола была связана с тем, что только при мужском паспортном поле он мог найти работу и материально обеспечить себя. Ясно, что об успешности смены пола в данном случае говорить не приходится.

В эндокринном отделении детской больницы Смольнинского р-на Ленинграда успешно произведена смена паспортного пола с мужского на женский у больной 6 лет с врожденной гиперплазией надпочечников (д-р Е. Г. Князевская).

Иногда больным сменяют пол в течение жизни дважды, что оставляет после себя тяжелые психические последствия. Так, С. Я. Долецкий и У. А. Рейно (1963) описали больную с врожденной гиперплазией надпочечников, у которой женский паспортный пол был сменился на мужской в возрасте 4 лет. Когда эти авторы впервые осмотрели ребенка в возрасте 14 лет и установили, что смена пола была произведена необоснованно, новая смена паспортного пола оказалась психологически уже невозможной.



Учитывая то, что иногда сами больные просят о смене пола, встает вопрос: не подрывает ли этот факт ту точку зрения, что психо-сексуальная направленность зависит от воспитания и паспортного пола. Здесь никакого противоречия нет, так как самооценка и сравнение являются частями воспитания. Но даже и такие явления крайне редки. Среди всех наблюдавшихся нами больных не было ни одного, кто просил бы о смене пола, хотя было много лиц, наружные гениталии и вторичные половые признаки у которых явно противоречили паспортному полу.

Рассмотрение всех данных показывает, что наиболее успешной является смена пола в детском возрасте с мужского на женский в случае врожденной гиперплазии надпочечников у девочек, у которых при рождении был установлен мужской пол. Мы считаем такую смену пола показанной в любом возрасте, если только это оказывается психологически приемлемым. Что касается больных истинным и мужским ложным гермафродитизмом, то успешность смены пола у них еще должна быть доказана последующим наблюдением. В ряде случаев она оказывается явно безуспешной. Нужно подчеркнуть, что смена пола с женского на мужской явно имеет значительно меньше шансов оказаться успешной, чем обратная.

### ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Вопрос о влиянии половых гормонов на формирование полового поведения недостаточно освещен в литературе, хотя знание его обязательно для правильного понимания многих вопросов эндокринологии и психологии пола.

*Половое поведение мужчин.* Клинические наблюдения тысячеклетней давности показывают, что лица мужского пола, кастрированные в детстве, не имеют полового влечения и не способны к половой жизни. При различных формах мужского гипогонадизма и сниженном образовании андрогенов яичками половое влечение также отсутствует или резко снижено и половая жизнь либо вообще невозможна из-за отсутствия эрекции, либо крайне низка по интенсивности. Доказательством важнейшей роли андрогенов является блестящий эффект при лечении ими (Moneu, 1961). Как правило, у таких больных имеется прямая зависимость между дозой вводимого тестостерона и интенсивностью половой жизни. Мы также отмечали это у некоторых больных как гипогонадотропным, так и гипергонадотропным гипогонадизмом, в том числе и при дисгенезии семенных канальцев. Если кастрация или повреждение яичек произошли у взрослых лиц, то наступает уменьшение вторичного оволосения, изменение характера распределения жира,



но половое влечение не исчезает полностью, а лишь уменьшается, и половая жизнь в ряде случаев возможна, хотя интенсивность ее и снижена. Так, у больных раком предстательной железы старше 44 лет, живших половой жизнью, кастрация привела к полной импотенции у 73% больных, а лечение большими дозами эстрогенов — у 22% (Ellis, Grayhack, 1963). Следует отметить, что при кастрации взрослых лиц лечение тестостероном, если оно не противопоказано, позволяет поддерживать половую жизнь на уровне, имевшем место до операции. Подавляющее большинство случаев импотенции, как известно, не имеет своей причиной недостаточную выработку андрогенов, а зависит от нервных нарушений.

Как видно, у мужчин наличие андрогенов является необходимым для возникновения и поддержания полового чувства. Следует отметить, что такое действие андрогенов строго координировано с определенными этапами развития. Так, лечение больных гипогонадизмом, начатое достаточно рано в период полового созревания, позволяет добиться нормальной половой функции. Если же такое лечение начато у больных старше 25 лет, то даже при маскулинизации гениталий полового влечения у них не появляется, сексуальные фантазии отсутствуют. Таким образом, если в пубертатный период в организме наблюдается недостаток андрогенов, то, несмотря на маскулинизацию гениталий, половое чувство так и не возникает (Huffer и др., 1964).

*Половое поведение женщин.* В то время как у мужчин отсутствие полового влечения практически исключает выполнение генеративной функции, у женщин полная фригидность часто сопровождается значительной плодовитостью. В то же время фригидность является для многих женщин источником тяжелого невроза.

При анализе гормональных факторов, могущих оказать влияние на половое чувство у женщин, первым встает вопрос о роли эстрогенов. В отличие от животных, у которых показана роль эстрогенов в половом поведении самок, например кошек, у человека эстрогены утратили роль гормона полового чувства. Овариоэктомия, приводящая к резкому падению эстрогений, по многочисленным наблюдениям, не приводит у большинства больных к утрате полового чувства. Так, утраты его не было у 123 женщин, по данным Kinsey и др. (1953); у 36 из 41 женщины, оперированной в возрасте до 40 лет, по данным Fillen, Dresner (1944); у 7 больных — по данным Schon, Sutherland (1960). Введение эстрогенов женщинам не приводит к повышению полового чувства в климактерический и менопаузальный период, не помогает при лечении фригидности, не сказывается на половом чувстве у здоровых женщин чадородного возраста (Salmon, Geist, 1943; Sopchak, Sutherland, 1960;



Money, 1961). Особо доказательным является тот факт, что даже больные дисгенезией гонад в отдельных случаях имеют нормальное удовлетворение при половой жизни (Money, 1963).

Сохранение полового чувства почти у всех женщин после овариоэктомии можно было бы объяснить тем, что последняя произведена уже после того, как у больных установилась нормальная половая жизнь и, следовательно, выработался привычный стереотип. Этому, однако, противоречит то, что нормальное половое чувство может сохраняться и после овариоэктомии, произведенной в раннем возрасте.

Так, наблюдавшаяся нами больная 28 лет, была оперирована по поводу двустороннего гнойного оофорита в возрасте 14 лет. Менструации, появившиеся в 12 лет, сразу после операции исчезли. Больная не лечилась эстрогенами, страдала тяжелым посткастрационным неврозом с частыми приливами. Вагинальный мазок был атрофическим, суммарное выделение эстрогенов 5 мкг, гонадотропинов — 45 ед. Больная вышла замуж в 24 года и имела половое удовлетворение. Как видно, у больной половое чувство оказалось нормальным при начале половой жизни через 10 лет после овариоэктомии и на фоне резкой эстрогенной недостаточности.

Больная 32 лет страдала первичной аменореей на почве первичной овариальной недостаточности. У больной было евнухоидное телосложение, отсутствие молочных желез, резкая гипоплазия гениталий, низкое выделение эстрогенов (суммарно 2,5 мкг) и высокое выделение гонадотропинов (134 ед.). Клинически приливов не отмечалось. Больная с 21 года была замужем и в первом браке была фригидна. С 27 лет состоит во втором браке, половое влечение и половая жизнь нормальны. У данной больной нормальное половое чувство возникло на фоне резкой эстрогенной недостаточности (лечение не проводилось).

Приведенные наблюдения показывают, что наличие эстрогенов не является необходимым для возникновения и поддержания полового чувства у женщин. Они, конечно, играют определенную роль в половом поведении, но лишь вспомогательную — усиливают образование слизи и корнизацию эпителия влагалища, облегчая половой акт (Money, 1961).

Скудные данные о влиянии прогестерона показывают, что он в больших дозах способен уменьшать половое чувство. Отсутствие снижения полового чувства при ановуляторных циклах не позволяет приписать прогестерону существенную роль в поддержании половой активности. О том же свидетельствует факт, что прямой зависимости между половым влечением и фазами менструального цикла не установлено (D'Arcy Hart, 1960).

В настоящее время имеется достаточно данных, показывающих важнейшую роль андрогенов в поддержании полового чувства у женщин. Об этом говорят результаты клинического применения андрогенов у женщин различного возраста (вплоть до 60—65 лет) (Salmon, Geist, 1943; Abel, 1945; Beach, 1948; Foss, 1951; Kinsey и др., 1953; Б. М. Каминский, 1959).



Нами наблюдалась больная 29 лет, страдавшая столь сильным отвращением к половой жизни, что начала ее лишь через месяц после замужества. В дальнейшем она родила ребенка и позднее имела две беременности, закончившиеся искусственными абортами, но половой жизнью жила очень редко (в среднем дважды в месяц), так как после полового акта у нее каждый раз появлялись кошмары, страхи и т. д. Неоднократно лечилась в неврологических стационарах, но без эффекта. Больная страдала мастопатией, по поводу которой был рекомендован во второй половине менструального цикла 1% тестостерон по 1,0 мл 2 раза в неделю. По ошибке больная вводила себе 5% раствор тестостерона, и это через 3 недели привело к половому возбуждению. Впервые в жизни больная испытала половое желание и получила удовлетворение от полового акта. После перехода на введение 1% тестостерона половое влечение исчезло, но прежнего отвращения к половой жизни больная уже не испытывала.

Вероятно, сама возможность эротического возбуждения в определенной мере обусловлена наличием андрогенов. Так, по наблюдениям Money (1965), у женщин с врожденной гиперплазией надпочечников эротические разговоры ведут к половому возбуждению с эрекцией клитора (как указано выше, психо-сексуальная направленность таких больных определяется их паспортным полом). У больных же тестикулярной феминизацией этого явления не бывает.

Основной источник андрогенов у женщин — кора надпочечников. В связи с этим особый интерес представляют исследования полового поведения у женщин после адреналэктомии (например, по поводу рака молочной железы). Все компоненты полового поведения (желание, активность и удовлетворение) резко снижались или полностью исчезали после двусторонней адреналэктомии у 82—100% больных, хотя ряд больных были за 1—5 лет до этой операции кастрированы, и половое чувство у них сохранялось (Waxenberg и др., 1959). Конечно, кора надпочечников вырабатывает и некоторое количество эстрогенов, но оно относительно мало, и, кроме того, нет корреляции между сохранением некоторых элементов полового чувства и выделением эстрогенов. Более того, у тех немногих больных, у которых половое чувство частично сохранилось, отмечались наиболее выраженные атрофические изменения слизистой влагалища (Waxenberg и др., 1960).

После гипофизэктомии или при синдроме Шиена, когда проводится заместительная терапия различными гормонами (но не андрогенами), половое чувство исчезает почти у всех больных (Querido и др., 1954; Schon, Sutherland, 1960; Lindqvist, 1960, 1965).

Вопрос о повышении полового влечения при избыточной продукции андрогенов недостаточно выяснен. Allen (1952) и Züblin (1953) отмечали снижение полового чувства при адреногенитальном синдроме и андрогенопродуцирующей опухоли коры надпочечников. Мы же наблюдали у 7 больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников значительное



повышение полового влечения, частые эротические сновидения (А. М. Раскин, Л. Л. Либерман, 1963). Это явление больные отмечали еще до начала половой жизни, а у двух больных (30 лет и 15 лет), живших половой жизнью в течение 8 и 2 лет, имелась и повышенная половая активность, хотя до лечения эти больные не только не менструировали, но имели ярко выраженные вирильные черты. Во время лечения одновременно со снижением выделения андрогенов снизилась половая активность.

По-видимому, при изучении вопроса о влиянии повышения продукции андрогенов на половое чувство следует обращать большое внимание на особенности личности. Ведь повышение полового чувства отмечается не у всех больных с врожденной гиперплазией надпочечников. Снижение его при опухоли надпочечника может зависеть не от избытка андрогенов, а от других нарушений, вызванных опухолью. В клинической практике очень нередко повышение полового чувства встречается у больных гипертрихозом, связанным с андрогенией. Однако при всех этих данных следует учесть наблюдения Kind (1961), согласно которым у больных синдромом Иценко — Кушинга изменение половой активности находилось в соответствии с преморбидным ее уровнем: у женщин, более активных в половом отношении, половое чувство повышалось, а у менее активных — снижалось.

Механизм действия андрогенов не может быть сведен ни к их анаболическому влиянию, как это ранее предполагалось (Kinsey и др., 1953), ни тем более к их влиянию на клитор, так как действие андрогенов длится лишь во время их введения, а гипертрофия клитора сохраняется длительное время и после окончания их применения (Foss, 1951). Кроме того, наблюдения Hampson (1956) и Money (1961) показали, что нормальное половое чувство и половое удовлетворение возможны у женщин не только после клиторэктомии, но даже после тотальной вульвэктомии. Более того, оргазм достигался у двух больных, у которых влагалище было выкроено из кожи половых губ (Williams, 1964). Мы отмечали нормальное половое чувство и половое удовлетворение у 3 больных после клиторэктомии, а при лечении преднизолоном снижение образования андрогенов сопровождалось понижением половой активности у двух других больных, у которых сохранялась гипертрофия клитора.

У двух женщин 55 и 57 лет было проведено лечение большими дозами преднизолона (до 40 мг в день) по поводу полового возбуждения, возникшего в климактерическом периоде. Лечение проводилось, начиная с небольших доз кортикоидов. Было отмечено, что половое возбуждение резко уменьшилось только при такой дозе, которая привела к снижению выделе-



ния 17-кетостероидов мочой с 15—17 мг до 2—4 мг в сутки. Существенно, что ранее лечение этих больных самыми различными средствами, включая большие дозы резерпина и аминазина, было неэффективным, а попытка применения у одной из больных метилтестостерона, как и следовало ожидать, закончилась лишь еще большим усилением полового возбуждения (А. М. Раскин, Л. Л. Либерман, 1963).

Все приведенные выше данные говорят о том, что у человека андрогены, видимо, являются универсальными гормонами полового чувства — как у мужчин, так и у женщин. В то же время у человека в ряде случаев, даже при отсутствии достаточной выработки андрогенов, половое чувство может сохраняться. Так, хотя чаще всего удаление гипофиза или надпочечников приводит к полной или почти полной утрате полового чувства, в отдельных случаях оно сохраняется при послеродовом пангипопитуитаризме (А. М. Раскин, Л. Л. Либерман, 1963) и после гипофизэктомии (Kind, 1961; Lindqvist, 1965).

Клинические наблюдения показывают, что решающим фактором в возникновении и поддержании полового чувства является деятельность центральной нервной системы. Эта деятельность формируется еще в эмбриональный период под влиянием андрогенов. В пубертатный и постпубертатный период также в подавляющем большинстве случаев отчетливо видна роль андрогенов как гормона (возможно, пермиссивного действия) полового чувства у мужчин и у женщин.



## 11 ГЛАВА

### РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

Рентгенологическое исследование обнаруживает при синдроме дисгенезии гонад значительно больше изменений, чем позволяет ожидать клиническая картина. Многие рентгенологические отклонения часты и весьма своеобразны. Поэтому на основании рентгенологических данных многие случаи синдрома дисгенезии гонад могут быть диагностированы с достаточной достоверностью.

Синдром дисгенезии гонад характеризуется широкой вариабельностью проявлений в скелете и внутренних органах. Рентгенологическое исследование уточняет индивидуальное своеобразие патологии, помогает определить показания и результаты лечебного воздействия.

Однако чаще всего рентгенологическое исследование при дисгенезии гонад применяется для определения так называемого костного возраста. Его определение при данном синдроме имеет некоторые особенности, отчасти свойственные всем интерсексуальным состояниям и многим другим эндокринным нарушениям.

Костный возраст определяется путем сравнения состояния скелета, обычно кистей, с наиболее частым вариантом нормы для каждого возраста. Такие возрастные стандарты достаточно хорошо изучены. Они существенно отличаются у лиц мужского и женского пола, начиная с первых лет жизни. Естественно возникает вопрос, с кем сравнивать больных с дисгенезией гонад. Фенотипически они принадлежат к женскому полу, хотя имеют некоторые черты мужской конституции (относительно широкие плечи, некоторые особенности таза). Отсутствие полового хроматина приближает этих больных к лицам мужского пола. Естественно, что при определении костного возраста при



дисгенезии гонад и других интерсексуальных состояниях следует проводить сравнение с лицами и мужского и женского пола. Так, степень дифференцирования скелета кисти больной 16 лет на рис. 43 соответствует характерному для 16-летних мальчиков и 13-летних девочек.

Скелет, как и организм в целом, проходит периоды развития, зрелости и старения. При дисгенезии гонад, как и при многих других эндокринных нарушениях, в скелете рано возникают процессы старения. Их можно наблюдать, когда развитие не закончено и скелет сохраняет черты детского и подросткового. Естественно, что при этом следует определять не какой-то средний костный возраст, а отдельно характеризовать уровень развития и старения.

Как показывают наши данные, основывающиеся на исследовании 40 больных в возрасте до 30 лет, развитие скелета при синдроме дисгенезии гонад резко задерживается на фазах, свойственных предпубертатному периоду. Синостозы, протекающие при половом созревании организма, не происходят или наступают с большой задержкой. Полной зрелости скелета не наблюдается даже у 25—30-летних больных.

Из этой общей закономерности исключение составляют дистальные метаэпифизарные зоны плечевых костей и проксимальные метаэпифизарные зоны лучевых костей, где синостозы происходят своевременно (рис. 44). Это отличает синдром дисгенезии гонад от инфантилизма другого происхождения. Кроме того, в концевых фалангах кистей и IV-пястных костях синостозы часто наступают относительно рано, задолго до синостозов в I-пястных костях, где в норме эпифизы сливаются с метафизами раньше. В результате — последовательность синостозирования нарушается.

Таким образом, синостозы эпифизов с метафизами в области локтевых суставов, в IV-пястных костях и в концевых фалангах кистей при дисгенезии гонад не отражают состояния половых желез и не должны расцениваться как показатели полового созревания.

При лечении эстрогенами развитие скелета ускоряется, при этом, как и в норме, начало пубертатного периода достаточно точно совпадает с синостозом в первой пястной кости.

Спонтанное ускоренное развитие скелета при синдроме дисгенезии гонад бывает исключительно редко и свидетельствует о наличии гормоноактивной опухоли, которая может исходить из рудиментарной гонады.

Рост тела в длину при синдроме дисгенезии гонад тормозится и практически прекращается преждевременно не из-за исчезновения метаэпифизарных хрящей. Поэтому рентгенологическое определение перспектив роста тела при данном синдроме имеет свои трудности и является недостаточно точным.



Как указывалось, при дисгенезии гонад рано возникают изменения, характерные для старения костносуставного аппарата. У наших больных они встречались при отсутствии клинических признаков старения других органов и систем и выражались костными разрастаниями по краям суставных поверхностей и субхондральным склерозом их. Истончения суставных хрящей не наблюдалось; по-видимому, это развивается позже.

Ряд авторов констатировал большую частоту остеопороза при синдроме дисгенезии гонад. В наших наблюдениях остеопороз наблюдался у большинства больных. В частности, он имелся и у новорожденной с этим синдромом. Локализация и протяженность остеопороза были различными в отдельных случаях. Следовательно, частота его обнаружения зависит от объема исследования. У таких больных остеопороз локализуется преимущественно в эпифизах, метафизах, коротких губчатых костях, он част в тазу, позвоночнике, наблюдается в черепе (см. рис. 43, 44, 45, 46).

В соответствующих участках кости крупноячеисты, многие из редко расположенных костных пластинок отличаются большей, чем в норме, толщиной. Поротические участки местами достаточно отчетливо отграничены от нормальной структуры. Нередки различной формы участки эностального склероза.

Остеопороз при дисгенезии гонад не может быть объяснен недостатком эстрогенов. Он отличается от остеопороза, наблюдаемого при других эндокринных заболеваниях. По всей вероятности, при дисгенезии гонад остеопороз непосредственно обуславливается генетическими нарушениями, хотя не исключено, что он может усиливаться эндокринной патологией. Заслуживают внимания наблюдения Finby и Archibald (1963), а также наши наблюдения, не выявившие влияния на остеопороз гормональной терапии при дисгенезии гонад. Lindsten (1963) сообщает о тенденции к нормализации структуры костей у некоторых больных в процессе гормонотерапии. Данный вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Повышенной ломкости костей не было отмечено у наших больных. Возможно, это связано с особенностями структуры и ультраструктуры костей. В то же время исключить роль остеопороза в происхождении некоторых обнаруженных деформаций в настоящее время не представляется возможным.

Краниография при дисгенезии гонад имеет большое значение для исключения диагноза опухоли диэнцефало-гипофизарной области. Величина «турецкого седла» при этом синдроме соответствует размерам головы. Пневматизация тела основной кости происходит в большинстве случаев ускоренно и чаще, чем в норме, достигает весьма значительного протяжения. У 15% наших больных обнаружено усиление рельефа внутренней поверхности свода черепа, характерное для интракраниаль-



ной гипертензии. В 12% случаев констатировано расширение каналов диплоических сосудов. Преждевременные синостозы в черепе не встретились, но по краям венечного шва рано возникали склеротические изменения.

Значительная частота повышения внутричерепного давления, по-видимому, обусловлена аномалиями развития; отсутствие же соответствующей клинической симптоматики свидетельствовало о достаточной компенсации.

Весьма частыми оказались в наших наблюдениях патологические искривления позвоночника, как правило, мало заметные при клиническом осмотре. В шейном отделе встречается гипоплазия позвонков (Leszczynski, 1962; Finby a. Archibald, 1963). Весьма типично уменьшение высоты передних отделов тел отдельных грудных, реже — поясничных позвонков. Деформированное таким образом тело позвонка напоминало тупой клин или трапецию, обращенную узким основанием кпереди.

В поясничном отделе и, реже, в грудном часто встречалось патологическое усиление вогнутости краниальных и каудальных поверхностей тел позвонков, создающее так называемую рыбью форму позвонков. Очень часто обнаруживались углубления, имеющие вид хрящевых узлов Шморля, и так называемая бутылкообразная форма дисков. Четкость контуров замыкающих пластинок при этом не нарушалась, что помогало исключить изменения воспалительного характера.

Такого вида деформации принято расценивать как результат травмы. В частности, Lindsten (1963) расценил уменьшение высоты передних отделов тел позвонков у больных дисгенезией гонад как проявление компрессионного перелома. «Рыбья» форма позвонков постепенно развивается при ряде заболеваний, ведущих к остеопорозу (В. С. Майкова-Строганова и Д. Г. Рохлин, 1954; А. Е. Рубашева, 1962; С. А. Рейнберг, 1964, и др.), и обуславливается понижением механических свойств тел костной ткани. Хрящевые узлы возникают как в результате острой травмы, так и при суммации микротравм (Д. Г. Рохлин, 1941; А. Е. Рубашева, 1962).

Однако такого вида деформации тел позвонков при дисгенезии гонад характеризовались в наших наблюдениях отсутствием травм в анамнезе, отсутствием болевого синдрома, обычно длительного при нелеченных травмах. Наконец, некоторые деформированные позвонки имели достаточно плотную в рентгеновском изображении структуру.

Сказанное побуждает искать иное объяснение таким изменениям формы тел позвонков при дисгенезии гонад. Исходя из особенностей клинко-рентгенологической картины, следует предположить, что такие деформации являются результатом нарушений развития, неравномерного торможения роста. Данное предположение не исключает роли механической неполно-



ценности костной ткани и ее травматизации, однако такой механизм вряд ли является основным при дисгенезии гонад. Патогенез изменений формы тел позвонков при данном синдроме требует дальнейшего изучения.

Из изменений дуг позвонков при синдроме дисгенезии гонад наибольший интерес представляет *spina bifida posterior occulta*. Эта аномалия встречается при дисгенезии гонад относительно часто.

Ребра при дисгенезии гонад нередко несколько недоразвиты в толщину на том или ином протяжении. Чаще такое истончение локализуется в передних отделах. Это изменение, особенно в сочетании с остеопорозом, может привести к ошибочному заключению о туберкулезном процессе, от которого, однако, его отличает непрерывность замыкающих пластинок.

Изменения конечностей в большинстве своем симметричны. Диафизы длинных трубчатых костей относительно тонки на большей части протяжения и местами довольно круто расширяются, переходя в относительно толстые метафизы. Часто те или иные диафизы патологически искривлены (см. рис. 46). Многие эпифизы относительно широки. Ряд апофизов отличается крупными размерами, не соответствуя развитию мускулатуры, которая не бывает выражена чрезмерно. Ключицы нередко несоразмерно массивны, имеют грубые очертания, что контрастирует с тонкими ребрами.

Изменения плечевого сустава сравнительно редки. Здесь встречается небольшая варусная девиация, некоторое уплощение головки, большой бугорок может быть относительно крупным.

В локтевых суставах клиническое исследование выявляет лишь вальгусную девиацию. Рентгенологически, помимо этого, обнаруживается ряд отклонений, причем многие из них могут иметь диагностическое значение (см. рис. 44).

Дистальный эпиметафиз плеча почти всегда чрезмерно широк по сравнению с тонким диафизом, а внутренний надмыщелок плеча велик. Весьма характерно снижение высоты дистального эпифиза плеча на том или ином протяжении; при этом бороздка блока в большинстве случаев оказывается глубокой. Часто недоразвиты головчатое возвышение, наружный вал блока плечевой кости, головка и шейка луча. Недоразвитие это может быть различно выражено в разных участках анатомического образования, что создает многообразие патологических форм. В частности, на головчатом возвышении может быть патологическое углубление. Непрерывность замыкающей пластинки и отсутствие болей отличает его от деструктивных изменений, клиническая бессимптомность и отсутствие внутрисуставного тела обеспечивают дифференциальную диагностику с болезнью Кенига. При преимущественном недоразвитии ди-



стальной части головки луча последняя может иметь треугольную форму (см. рис. 44). Дистальная суставная поверхность головки нередко патологически уплощена или даже выпукла на том или ином протяжении (см. рис. 44), тогда как в норме она вогнута. Бугристость луча очень часто отличается крупными размерами. Венечный отросток локтевой кости у многих больных резко выступает кнутри. Медиальная половина его суставной поверхности, как и соответствующая часть блока плечевой кости, на заднем снимке может представляться уплощенной.

Значительные изменения лучезапястного сустава редки. Изменения формы здесь в основном сводятся к усилению выпуклости суставной головки (см. рис. 43), чему обычно соответствует углубление впадины. При значительной выраженности такой деформации дистальные метафизы и эпифизы костей предплечья скошены, напоминая цифру V. Детальное изучение данных нарушений выполнил Kosowicz (1963). Шиловидный отросток локтевой кости у больных старшего возраста имеет сравнительно крупные размеры, большую длину. Конкресценцию костей запястья отмечали в единичных случаях дисгенезии гонад Lindsten (1963) и Finby и Archibald (1963). Задержка роста трубчатых костей кисти происходит неравномерно. Из-за этого наблюдается преимущественное отставание роста в длину то одних, то других пястных костей и фаланг. Некоторые пястные кости иногда избирательно недоразвиты и в толщину (см. рис. 43).

Archibald, Finby и De Vivo (1959) показали, что в норме касательная к головкам IV- и V-пястных костей обычно проходит дистальней III-пястной кости. Положительным метакарпальным симптомом авторы назвали такое расположение пястных костей, при котором эта линия пересекает III-пястную кость. Симптом считается «пограничным», если эта линия касается головки третьей пястной кости.

Положительный метакарпальный симптом может изредка встречаться и в норме в качестве семейной особенности у здоровых женщин. Он более част при нарушениях гонад и задержке развития скелета. При дисгенезии гонад Finby и Archibald (1963) нашли этот симптом положительным или «пограничным» почти у 70% больных, чаще у более старших.

В наших наблюдениях этот симптом был положительным или «пограничным» у 70% больных, причем у 35% он был односторонним. Приведенные данные свидетельствуют о значительной частоте преимущественной задержки роста в длину IV-пястных костей.

В метафизах фаланг кистей очень часто встречаются патологические углубления (см. рис. 43). Форма и размеры углублений варьируют, однако углубления всегда суживаются по мере



проникновения в диафизы. Ростковые хрящи, прилежащие к деформированным таким образом метафизам, часто расширены, причем, как правило, лишь на некотором протяжении. Смежные отделы эпифизов могут сохранять при этом нормальную форму, но чаще они патологически увеличиваются в сторону метафизов. Последнее в той или иной мере приспособливает эпифиз к метафизу. При этом на эпифизе обычно образуется выступ, обращенный к патологическому углублению метафиза и более или менее соответствующий углублению размерами и формой. За счет этого ширина росткового хряща может выравниваться, хотя хрящ приобретает патологическую изогнутость. Некоторые выросты эпифизов оказываются несоразмерно крупными, в некоторых фалангах выросты на эпифизах встречаются и без патологических углублений в метафизах.

Отмеченные углубления в метафизах являются результатом неравномерности роста. Выступы на смежных участках эпифизов обусловлены локальным усилением роста, в определенной мере компенсаторным. Данные изменения метаэпифизарных зон не специфичны и встречаются при заболеваниях, нарушающих рост тела в длину.

Таз при дисгенезии гонад относительно мал, узок. У большинства больных подвздошные кости соединяются с седалищными, образуя выпуклость, обращенную кнутри и несколько кверху. Реже аналогичным образом деформированы соединения подвздошных и лонных костей. При значительной выраженности этой деформации вход в малый таз приобретает вид так называемого карточного сердца (см. рис. 45).

Эти изменения таза очень сходны с наблюдающимися при остеомалации. Однако при дисгенезии гонад такая деформация таза встречается и при отсутствии здесь остеопороза или слабой его выраженности. Возможно, что данная деформация при дисгенезии гонад не связана с воздействием механических факторов и является результатом нарушения развития.

В одном случае мы наблюдали гипоплазию тазобедренных суставов с подвывихом в одном из них и образованием неоартроза. Недоразвитие тазобедренного сустава при дисгенезии гонад наблюдал Lindsten (1963) у одной из 54 больных. У большинства наших больных обратили на себя внимание относительно крупные размеры вертелов бедренных костей.

Дистальный эпиметафиз бедра и проксимальный эпиметафиз большеберцовой кости часто оказывались широкими по сравнению с их диафизами. Дистальная суставная поверхность бедра обычно была уплощена на том или ином протяжении, но межмышечковая ямка его достаточно глубока. Примерно в 80% наших случаев констатировалось относительное недоразвитие наружного мыщелка бедра (см. рис. 46), значительно реже — недоразвитие внутреннего мыщелка. На этих мыщелках у  $\frac{1}{3}$  боль-



ных определялись патологические углубления в виде ниш, расцененные нами из-за клинической бессимптомности как результат локального торможения роста. Данные изменения в рентгеновском изображении очень сходны с проявлениями болезни Кенига и могут представить значительные дифференциально-диагностические трудности. Проксимальный метафиз большеберцовой кости часто имел более выпуклую, чем в норме, форму. У 40% больных на проксимальных метадиафизах берцовых костей найдены экзостозы.

Надколенник при дисгенезии гонад часто относительно мал и нередко имеет патологическую форму.

Более чем у половины наших больных продольный свод стопы отличался большой глубиной. Задержка роста плюсневых костей и фаланг стопы нередко происходила неравномерно, чаще обуславливая преимущественное укорочение IV пальца.

Изменения скелета при дисгенезии гонад отличаются большим разнообразием. Многие нарушения встречаются только у части больных. Тем не менее, характерной является множественность и распространенность изменений, в результате чего при достаточном объеме исследования выявляется весьма типичная картина. Она складывается из изменений структуры костей, множественных аномалий развития, задержки дифференцирования на фазах, свойственных препубертатному периоду, и преждевременного появления дегенеративно-дистрофических изменений.

Изменения скелета при дисгенезии гонад имеют различный патогенез, обуславливаясь хромосомными аномалиями, эндокринными нарушениями, неадекватностью нагрузки, а возможно, и другими факторами. Нарушается как энхондральное, так и периостальное костеобразование. В суставах хондрогенез страдает, по-видимому, значительно меньше, чем остеогенез. Этим отчасти можно объяснить отсутствие клинических нарушений при значительном изменении многих суставов.

Как известно, при дисгенезии гонад относительно часты врожденные пороки сердца и крупных сосудов (Chapelle, 1962, и др.).

Нами произведено рентгеноскопическое, а в части случаев и рентгенографическое исследование органов грудной клетки 30 больных с дисгенезией гонад. Патология сердца и крупных сосудов была обнаружена у 10 больных.

У одной больной сердце было дистопировано вправо, у 4 констатированы пороки сердца, у 2 — некоторая гипоплазия его.

Патология аорты отмечена у 4 человек. У них встретились правостороннее расположение (1 наблюдение), удлинение (1), изогнутость (1), коарктация аорты (1 наблюдение). В одном случае дуга аорты была деформирована, как бы сплющена, и в поперечном сечении имела вид вертикально расположен-



ного овала. У 4 больных обнаружено расширение легочной артерии, в одном случае оно достигало значительной выраженности и сочеталось с увеличением желудочков и левого предсердия. Существенных изменений легких у наших больных не было обнаружено, что соответствует литературным данным.

Наши материалы свидетельствуют о большой частоте и довольно широком разнообразии патологии сердца и сосудов при дисгенезии гонад. Необходимо отметить, что мы не производили ангиокардиографическое исследование. Последнее уточнило бы полученные данные и, вероятно, позволило бы чаще обнаруживать отклонения от нормы.

Аномалии почек и мочевыводящих путей часты при нарушениях развития половых органов. При дисгенезии гонад аномалии мочевыделительных органов обнаруживаются при урографии у большинства больных. Так, Hortling (1955) нашел эти аномалии у 5 из 8 больных, Jeune и др. (1962) — у 16 из 24, Lindsten (1963) — у 26 из 48, Lemli и Smith (1964) — у 9 из 14, Hung и LoPresti (1965) — у 8 из 9.

Нами выполнена внутривенная урография 21 больной с дисгенезией гонад. В одном случае отмечена аплазия правой почки. Два подобных наблюдения приводят Lemli и Smith, исследовавшие 14 больных с дисгенезией гонад. У 2 наших больных можно было заподозрить умеренную гипоплазию почек. Почки имели весьма малую ширину при нормальной для роста больной длине и нормальном расположении. Тем не менее, о наличии гипоплазии почек здесь можно было лишь предполагать, так как исследование проводилось только в задней проекции и сагиттальные размеры почек не были определены. Необходимо отметить, что выделительная функция почек в этих случаях была достаточной.

У одной больной имелась умеренная гиперплазия левой почки при нормальной величине и функции правой. В 3 случаях констатировано неполное удвоение почки.

По данным Jeune и др. (1962), Hung и LoPresti (1965), патологическое расположение почек часто встречается при дисгенезии гонад. В наших наблюдениях у 8 больных почки (одна или обе) располагались низко, однако в 7 случаях оставались в поясничной области. Низкое расположение объяснялось преимущественно дистопией, реже можно было думать об опущении почек. У 4 наших больных почки располагались лоханками вперед, у 2 больных левые почки были повернуты по часовой стрелке вокруг сагиттальной оси, причем одна из этих почек была патологически повернута и вокруг вертикальной оси.

У 4 больных почки (одна или обе) имели треугольную форму, в одном случае имелась подковообразная почка. Lemli и Smith обнаружили ее у 4 из 14, Jeune и др. — у 2 из 24, Lindsten — у 9 из 45 больных. Это позволяет считать, что от-

носителем ча  
рактерно для с  
В 2 случая  
ных чашечек.  
лагались атипич  
Наряду с  
ных с дисгенез  
частота эктази  
шечки почки  
Выраженность  
чаях был тяже  
Лосанки бы  
тазия айдена  
ных было пато  
ность наобо  
был перибм  
ной мышцы; о  
мочи. Расшире  
случае.

Представл  
(1964) и Hortl  
ими было иссле  
(1962), Hung  
из 33 исследов  
изменения как  
ского сужения  
дениях рентгено  
некоторые, при  
такому взгляду  
не обнаружено  
чить, что эти эк  
Как указыва  
деформация та  
При этом в выр  
оказывается сво  
ным, вследствие  
имеет вид пере  
Не считая эк  
чек и мочевы  
(77% ± 9%) бол  
нения не опред  
иметь клиничес  
выводящих путе  
при дисгенезии  
мочеотделения.  
некоторых диа  
1/28 Л. Л. Либерман



носителем частое возникновение подковообразной почки характерно для синдрома дисгенезии гонад.

В 2 случаях мы наблюдали гипоплазию некоторых почечных чашечек. В одной почке гипопластические чашечки располагались атипично.

Наряду с этим наши данные свидетельствуют, что для больных с дисгенезией гонад характерна сравнительно большая частота эктазий чашечек и лоханок. Некоторые или все чашечки почки оказались расширенными у 8 (38%) больных. Выраженность эктазии весьма варьировала, причем в 2 случаях был тяжелый односторонний гидронефроз (см. рис. 45).

Лоханки были расширены у 7 больных, двусторонняя их эктазия найдена в 1 случае. Расположение мочеточников у 9 больных было патологическим. Отмечались укорочение, выпрямленность, наоборот, извитость мочеточников. В одном случае был перелом мочеточника у наружного края большой поясничной мышцы; однако это не нарушало в заметной мере отток мочи. Расширение мочеточника обнаружено только в одном случае.

Представляет интерес, что Lindsten (1963), Lemli, Smith (1964) и Hortling (1955) не обнаружили гидронефроза, хотя ими было исследовано 70 больных. В то же время Jeune и др. (1962), Hung и LoPresti (1965) нашли гидронефроз у 4 из 33 исследованных (12%). Hung и LoPresti расценили эти изменения как результат нарушения оттока из-за патологического сужения мочевыводящих путей. Однако в наших наблюдениях рентгенологическая картина только в двух случаях дала некоторые, причем недостаточно убедительные, подтверждения такому взгляду. В большинстве же случаев при эктазиях нами не обнаружено сужения мочевыводящих путей. Следует заключить, что эти эктазии были обусловлены нарушениями развития.

Как указывалось, для дисгенезии гонад весьма характерна деформация таза в виде так называемого карточного сердца. При этом в выраженных случаях заполненный мочевой пузырь оказывается своеобразно уменьшенным в поперечнике, сдавленным, вследствие чего приобретает необычную форму, иногда имеет вид перевернутой каски (см. рис. 45).

Не считая этих изменений мочевого пузыря, патология почек и мочевыводящих путей была обнаружена нами у 17 (77%  $\pm$  9%) больных. Все найденные рентгенологические отклонения не определялись клинически, хотя многие из них могут иметь клиническое значение, predisposing к ряду сопутствующих заболеваний. Важное значение имеют эктазии мочевыводящих путей, гидронефроз. Они делают особо опасными при дисгенезии гонад воспалительные заболевания органов мочеотделения. Все это требует большой осторожности при некоторых диагностических и лечебных вмешательствах.



В частности, опасность инфицирования суживает при дисгенезии гонад возможности применения катетеризации мочеточников и ретроградной урографии.

Большое значение при дисгенезии гонад может иметь рентгенологическое исследование внутренних гениталий, особенно с применением искусственного пневмоперитонеума.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что многие аномалии скелета и внутренних органов могут быть связаны с патологией половых хромосом. При наличии соответствующих аномалий скелета и внутренних органов у лиц с женским фенотипом необходимо иметь в виду возможность синдрома дисгенезии гонад.

Арсеньева М. Г.  
Атабек А. А., Ст  
Баранов В. Г. [и  
Л., 1965.  
Баранов В. Г., Н  
1965, 9, 45.  
Бреслер В. М.  
М.—Л., 1964.  
Бреслер В. М. [и  
Варшавский А.  
Васюкова Е. А.  
Гипофиз-кора на  
Вели-заде Б. К.  
Верлинская Д.  
Е. Ф. Давиденко  
Верлинская Д.  
Потин В. В.  
Вичи Э., Дэйл Э.  
Ганина К. П. Во  
Голубева И. В.  
Голубева И. Г.  
Гольдман И. Л.  
Гофман-Кадо  
нетики. М., 1965.  
Давиденкова  
болезни челове  
Долецкий С. Я.  
Зыбина Е. В. Д  
Каминский Б.  
Кидрук Т. А.,  
1964, 4, 144.  
Клосовский Б.  
Пробл. эндокр  
Ламбрев Л. Ак  
Левина С. Е.  
М., 1964, 129.  
Либерман Л.  
Либерман Л.  
нов Г. С. Пр  
ова-Стр  
вск



## ЛИТЕРАТУРА

- Арсеньева М. Г. [и др.] Акуш. и гин., 1966, 5.
- Атабек А. А., Старкова Н. Т. Пробл. эндокринологии, 1956, 6, 3.
- Баранов В. Г. [и др.] Физиология и патология климактерия женщины. Л., 1965.
- Баранов В. Г., Николаенко Н. Ф., Степанов Г. С. Клиническая медицина, 1965, 9, 45.
- Бреслер В. М. Цитологические механизмы blastogenesis в яйце. М.—Л., 1964.
- Бреслер В. М. [и др.] Цитология, 1966, 8, 304.
- Варшавский А. Г. Пробл. эндокринологии, 1960, 4, 114.
- Васюкова Е. А., Моисеенко М. Д., Касаткина Э. П. В кн.: Гипофиз-кора надпочечников. Киев, 1964, 114.
- Вели-заде Б. К., Аруин Л. И. Пробл. эндокринологии, 1963, 1, 99.
- Верлинская Д. К. В кн.: Хромосомные болезни человека. Под ред. Е. Ф. Давиденковой. Л., 1965, 98.
- Верлинская Д. К., Пономаренко А. М., Либерман Л. Л., Потин В. В. Цитология, 1966, 8, 309.
- Вичи Э., Дэйл Э. Успехи совр. биол., 1962, 63, 124.
- Ганина К. П. Вопр. онкол., 1965, 6, 79.
- Голубева И. В. Пробл. эндокринологии, 1964, 5, 55.
- Голубева И. Г., Кууз А. Л. Пробл. эндокринологии, 1964, 4, 17.
- Гольдман И. Л., Левина Л. Я. Бюлл. эксп. биол., 1964, 11, 103.
- Гофман-Кадошников П. Б. Биологические основы медицинской генетики. М., 1965.
- Давиденкова Е. Ф., Пономаренко А. М. В кн.: Хромосомные болезни человека. Под ред. Е. Ф. Давиденковой. Л., 1965, 115.
- Долецкий С. Я., Рейно У. А. Вестн. хир., 1963, 3, 88.
- Зыбина Е. В. ДАН СССР, 1960, 130, 633; Цитология, 1964, 6, 583.
- Каминский Б. М. Пробл. эндокринологии, 1959, 2, 110.
- Кидрук Т. А., Поляков О. Н., Хлыстов В. А. Акуш. и гин., 1964, 4, 144.
- Клосовский Б. Н., Лебедев Б. В., Младковская Т. Б. Пробл. эндокринологии, 1965, 1, 54.
- Ламбрев Л. Акуш. и гин., 1965, 3, 80.
- Левина С. Е. В кн.: Становление эндокринных функций в онтогенезе. М., 1964, 129.
- Либерман Л. Л. [и др.] Пробл. эндокринологии, 1966, 1, 44.
- Либерман Л. Л., Раскин А. М., Савченко О. Н., Степанов Г. С. Пробл. эндокринологии, 1964, 4, 13.
- Майкова-Строганова В. С., Рохлин Д. Г. Кости и суставы в рентгеновском изображении. Л., т. 1 — 1952, т. 2 — 1955, т. 3 — 1957.
- Пантова И. Г. В кн.: Хромосомные болезни человека. Под ред. Е. Ф. Давиденковой. Л., 1965, 41.



- Пономаренко А. М. В кн.: Хромосомные болезни человека. Под ред. Е. Ф. Давиденковой. Л., 1965а, 31; 1965б, 79.
- Прокофьева-Бельговская А. А. В кн.: Вопр. цитологии и общей физиологии. М., 1960, 215; Цитология, 1963, 5, 487; В кн.: Молекулярная биология. М., 1964, 97.
- Раскин А. М., Либерман Л. Л. Труды Гос. психо-невр. ин-та им В. М. Бехтерева, в. 29. Л., 1963, 359.
- Раскин А. М., Либерман Л. Л., Подольская И. Ю. Пробл. эндокринол., 1963, 1, 69.
- Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М., 1964.
- Родзаевский А. П. Уч. зап. Киевского научно-иссл. рентгено-радиол. и онкологич. ин-та, в. 6. Киев, 1961, 235.
- Рохлин Д. Г. Рентгеноостеология и рентгеноантропология. Л., 1931. Костная система при эндокринных и конституциональных аномалиях. Л., 1931.
- Рубашева А. Е. Частная рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Киев, 1961.
- Рябов С. И. Пробл. эндокринол., 1962, 3, 93.
- Савченко Н. Е. Гипоспадия и ее лечение. Минск, 1962.
- Сантоцкий М. И., Бухман А. И. Основы рентгенодиагностики и рентгенотерапии эндокринных болезней. М., 1965.
- Сантоцкий М. И., Бухман А. И., Шахновская В. Ф., Голубева И. В. Пробл. эндокринол., 1963, 5, 97.
- Светлов П. Г. В кн.: Вопр. цитологии и общей физиологии. М., 1960, 263.
- Скворцова Р. И. В кн.: Гипофиз — кора надпочечников. Киев, 1964, 5.
- Старкова Н. Т. Вирильный синдром. М., 1964.
- Тихонов В. А., Либерман Л. Л. Пробл. эндокринол., 1966, 3, 38.
- Тумилович А. Г. Сов. мед., 1961, 5, 22.
- Уилкинс Л. Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте. М., 1963.
- Федорова Г. С. Сб. научн. работ Центр. клин. б-цы МПС, в. 1. М., 1948, 519.
- Хорунжий Г. В. Вопр. охр. мат., 1962, 2, 90.
- Чупр З., Кучера Ф. Пробл. эндокринол., 1965, 6, 50.
- Шерешевский Н. А. Вестн. эндокринол., 1925, 4, 296.
- Шпаняр Е., Кисела И. Пробл. эндокринол., 1963, 5, 101.
- Штерн К. Основы генетики человека. М., 1965.
- Эндреци Е., Лишак К. Пробл. эндокринол., 1961, 4, 18.
- Эфроимсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., 1964.
- Эфроимсон В. П. В кн.: Штерн К. Основы генетики человека. М., 1965, 627.
- Юдаев Н. А. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. М., 1956.
- Abel S. Am. J. Obstet. Gynec., 1945, 49, 327.
- Acheson R. M., Zampa G. A. Lancet, 1961, 1, 917.
- Adam A., Sheba C., Sanger R., Race R. R. Am. J. hum. Gen., 1966, 18, 110.
- Albright F., Smith P. H., Fraser R. Am. J. med. Sci., 1942, 204, 625.
- Alexander D. S., Ferguson-Smith M. A. Pediatrics, 1961, 28, 758.
- Allen C. Ciba found. coll. Endocr., 1952, 3.
- Almqvist S., Lindsten J., Lindvall N. Acta endocr., 1963, 42, 168.
- Alter M. Am. J. hum. Gen., 1965, 17, 473.
- Anders G. a. oth. Helv. paediat. Acta, 1960, 15, 515.
- Archibald R. M., Finby N., Vito T. J., de. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1312.
- Armstrong C. N. Brit. med. J., 1955, 1, 1173.
- Arneaud J. D., Annamunthodo H., Pinkerton J. H. M., Cole W. R. Brit. med. J., 1956, 2, 792.



- Ashley D. J. B. Human intersex. Edinburgh—London, 1962.
- Ashley D. J. B., Jones C. H. Lancet, 1958, 1, 240.
- Ashley D. J. B., Mostofi F. K. J. Urol., 1959, 81, 773; 1960, 83, 211.
- Aspillaga M. J., Voorhess M. L., Wright D. U., Gardner L. I. Lancet, 1964, 1, 1222.
- Assis L. M. de, Epps D. R., Bottura C. Lancet, 1960, 2, 129.
- Atkins L., Böök J. A., Gustavson K. H., Hansson O., Hjelm M. Cytogenetics, 1963, 2, 208.
- Atkins L., Engel E. Lancet, 1962, 2, 20.
- Aubert M. L. Ann. endocr., 1962, 23, 225.
- Augustine J. R., Jaworski Z. F. Arch. Path., 1958, 66, 159.
- Bahner F., Schwarz G., Hienz H. A., Walter R. Acta endocr., 1960, 35, 397.
- Baikie A. G., Garson O. M., Werte S. M., Ferguson J. Lancet, 1966, 1, 398.
- Bain A. D., Scott J. S. Lancet, 1965, 1, 1035.
- Barjon P. a. oth. Ann. endocr., 1964, 25, 569.
- Barno A. Am. J. Obstet. Gynec., 1962, 84, 710.
- Baron J., Rucki T., Simm S. Gynaecologia, 1962, 153, 298.
- Barr M. L. Am. J. Obstet. Gynec., 1965, 93, 608.
- Barr M. L., Bertram E. G. Nature, 1949, 163, 676.
- Barr M. L. a. oth. Canad. med. Ass. J., 1962, 87, 891.
- Barr M. L., Carr D. H., Soltan H. C., Wiens R. G., Plunkett E. R. Canad. med. Ass. J., 1964, 90, 575.
- Barr M. L., Shaver E. L., Carr D. H., Plunkett E. R. J. ment. def. Res., 1959, 3, 78.
- Barton D. E., David F. N., Merrington M. Ann. hum. Gen., 1965, 29, 139.
- Bartter F. C. a. oth. J. clin. Invest., 1951, 30, 237.
- Bastenie P. A., Franckson J. R. M., Verbiest M., Kovacs L., Flammand C. Lancet, 1953, 1, 915.
- Basu A. Acta gen. med. gemellol., 1965, 14, 317.
- Batrinos L. Presse méd., 1959, 67, 2175.
- Batrinos M. L., Mathieu de Fossey B., Aubert P. Acta endocr., 1962, 40, 247.
- Beach F. A. Hormones and behavior. New York, 1948.
- Beatty D. C., Champ C. J., Swyer G. I. M. Brit. med. J., 1953, 1, 1369.
- Becker K. L. Proc. Staff Meet. Mayo clin., 1963, 38, 389.
- Becker K. L., Burgert E. O., Albert A. Proc. Staff Meet. Mayo clin., 1963, 38, 367.
- Bender M. A., Gooch P. C. Lancet, 1961, 2, 463.
- Benirschke K. Chromosoma, 1964, 15, 300.
- Benirschke K., Bloch E., Hertig A. T. Endocrinology, 1956, 58, 598.
- Benirschke K., Low R. J., Brownhill L. E., Cadey L. B., Venecia-Fernandez J. Chromosoma, 1964, 15, 1.
- Bentinck R. C., Lissner H., Hinman F. J. clin. Endocr., 1950, 10, 818.
- Bentinck R. C., Hinman F., Lissner H., Traut H. F. Postgrad. med., 1952, 11, 301.
- Bentinck R. C., Lissner H., Reilly W. A. J. clin. Endocr., 1956, 16, 412.
- Berg I., Nixon H. H., McMahon R. Lancet, 1963, 2, 1216.
- Bergada C., Cleveland W. W., Jones H. W., Wilkins L. Acta endocr., 1962a, 40, 493; 1962b, 40, 521.
- Bergemann E. Schweiz. med. Wschr., 1961, 10, 292; J. gen. hum., 1962, 10, 370.
- Bergman S., Reitalu J., Sunden B. Acta obstet. gynec. Scand., 1963, 42, 138.



- Bergman S., Bjersing L., Reitalu J. Cytogenetics, 1963, 2, 280.  
 Bergstrand C. G., Birke G. L., Plantin O. Acta endocr., 1959, 30, 500; 1960, 34, 508.  
 Beutler E., Yeh M., Fairbanks V. F. Proc. Nat. acad. Sci. USA, 1962, 48, 9.  
 Bianchi N. O., Bianchi M. S. A., de. Chromosoma, 1965, 17, 273.  
 Bijlsma J. B., James J., Drukker W. Acta endocr., 1964, 46, 336.  
 Bjoro K. Acta obstet. gynaec. Scand., 1965, 44, suppl. 4, 1.  
 Blaim A. Endokr. polska, 1964, 15, 529.  
 Blank C. E., Gordon R. R., Bishop A. Lancet, 1961, 1, 947.  
 Blizzard R. M., Liddle G. W., Migeon C. J., Wilkins L. J. clin. Invest., 1959, 38, 1442.  
 Bloch E., Benirschke K., Rosemberg E. Endocrinology, 1956, 58, 626.  
 Bloch E., Tissenbaum B., Benirschke K. Biochim. biophys. Acta, 1962, 60, 182.  
 Bloise W., Assis L. M., de, Bottura C., Ferrari I. Lancet, 1960, 2, 1059.  
 Boczkowski K., Philip J., Teter J. Acta endocr., 1964, 47, 491.  
 Boczkowski K., Teter J. Acta endocr., 1965, 49, 497.  
 Bongiovanni A. M. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1953, 92, 244.  
 Bongiovanni A. M., Clayton G. W. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1954, 94, 180.  
 Bongiovanni A. M., Di George A. M., Grumbach A. M. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1004.  
 Bongiovanni A. M., Eberlein W. R. Pediatrics, 1955, 16, 628; J. clin. Invest., 1956, 35, 693; Pediatrics, 1958, 21, 661.  
 Bongiovanni A. M., Eberlein W. R., Smith J. D., McPadden A. J. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1608.  
 Bongiovanni A. M., McPadden A. J. Fertil. a. steril., 1960, 11, 181.  
 Bongiovanni A. M., Root A. W. New Engl. J. med., 1963, 268, 1283, 1342, 1391.  
 Bongiovanni A. M., Root A. W., Eberlein W. R. J. clin. Endocr., 1964, 24, 1312.  
 Bonnevie K. Arch. Entwicklungsmechan. Organ., 1932, 126, 348; J. exp. Zool., 1934, 67, 443.  
 Booth P. B. a. oth. Brit. med. J., 1957, 1, 1456.  
 Borghi A., Toccafondi R., Zurli A., Giusti G. Folia endocr., 1962, 15, 855.  
 Bottura C., Ferrari I. Brit. med. J., 1962, 2, 1100.  
 Bowen P. a. oth. Ann. intern. Med., 1965, 62, 252.  
 Boyer S. H., Ferguson-Smith M. A., Grumbach M. M. Ann. hum. Gen., 1961, 25, 215.  
 Bradbury J. T., Bunge R. G., Boccabella R. A. J. clin. Endocr., 1956, 16, 689.  
 Bradlow H. L., Gallagher T. F. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1575.  
 Bray P., Sr. Ann-Josephine. JAMA, 1963, 184, 179.  
 Breakey W. R. J. anat., 1961, 95, 618.  
 Brentnall C. P. J. obstet. Gynec. Brit. Emp., 1945, 52, 235.  
 Bricaire H., Graveleau J., Laudat P. Ann. endocr., 1958, 19, 725.  
 Briggs D. K., Stimson C. W., Vinograd J. J. Pediat., 1963, 63, 21.  
 Brogger A., Aagenaes O. Lancet, 1964, 2, 259.  
 Brogger A., Strand A. Acta endocr., 1965, 48, 490.  
 Brooks R. V. J. Endocr., 1960, 21, 277.  
 Brown P. S. J. Endocr., 1958, 17, 329; Acta endocr., 1960, 34, 375.  
 Bryan G. T., Kliman B., Bartter F. C., Diller E. J. clin. Invest., 1965, 44, 957.  
 Bunge R. G., Bradbury J. T. J. clin. Endocr., 1956, 16, 1117; J. Urol., 1957, 78, 775; J. clin. Endocr., 1959, 19, 1661.

Burch P. I.  
 Burgio R.  
 Butler A.  
 Butler G.  
 Camacho  
 Campbell  
 Cara J., B  
 Cara J., G  
 Philadelph  
 Caratzali  
 Carpentie  
 1, 386.  
 Carr D. H. I  
 Carr D. H.,  
 131; 1961  
 Carr D. H.  
 Carr D. H.  
 Casey M.  
 1966, 209,  
 Cattana  
 Cavallero  
 Chang C.  
 Chapelle  
 Chapelle  
 Chapelle  
 Hereditas  
 Chapelle  
 Johans  
 Chapelle  
 Hereditas  
 Childs B.,  
 213.  
 Chu E. H.  
 Chu E. H.  
 1960, 20,  
 Ciampalin  
 1962, 15,  
 Close H. G.  
 Cohen I.,  
 Conen P.  
 Ezrin C.  
 Conen P. E  
 Cooper H.  
 New Eng  
 Cope C. L.  
 Cornet L.,  
 71, 2099.  
 Cornwell  
 Court Br  
 561.  
 Court Br  
 Cox F. J. bio  
 Crawford  
 Crecchio  
 Crooke A.  
 Danon M.,  
 Dantschal  
 morph. ex



- Burch P. R. J., Burwell R. G. *Lancet*, 1963, 2, 943.  
 Burgio R. G. *Pediatrics*, 1963, 71, 525.  
 Butler A. M., Ross R. A., Talbot N. B. *J. Pediat.*, 1939, 15, 831.  
 Butler G. S., Marrian G. F. *J. biol. Chem.*, 1937, 119, 565.  
 Camacho A. M., Migeon C. J. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 301.  
 Campbell H. J. *J. Physiol.*, 1965, 181, 568.  
 Cara J., Beas F., Spach C., Gardner L. I. *J. Pediat.*, 1963, 62, 521.  
 Cara J., Gardner L. I. In: *Human reproduction and sexual behavior*. Philadelphia, 1964, 219.  
 Caratzali A. *Cytogenetics*, 1963, 2, 15.  
 Carpentier P. J., Stolte L. A. M., Visschers G. P. *Lancet*, 1956, 1, 386.  
 Carr D. H. *Lancet*, 1963, 2, 603.  
 Carr D. H., Barr M. L., Plunkett E. R. *Canad. med. Ass. J.*, 1961a, 84, 131; 1961b, 84, 873.  
 Carr D. H. a. oth. *J. clin. Endocr.*, 1961c, 21, 491.  
 Carr D. H. a. oth. *J. clin. Endocr.*, 1962, 22, 671.  
 Casey M. D., Segall L. J., Streat D. R. K., Blank C. E. *Nature*, 1966, 209, 641.  
 Cattanach B. M. *Gen. Res.*, 1961, 2, 156.  
 Cavallero C., Zanardi F., *Arch. Path.*, 1953, 55, 142.  
 Chang C. Y., Witschi E. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1955, 89, 150.  
 Chapelle A., de la. *Acta endocr.*, 1962a, 39, 175, 1962b, 40, suppl. 65.  
 Chapelle A., de la, Hortling H. *Acta endocr.*, 1963, 44, 165.  
 Chapelle A., de la, Hortling H., Edgren J., Kääriäinen R. *Hereditas*, 1963, 50, 351.  
 Chapelle A., de la, Hortling H., Wennström J., Niemi M., Johansson C. J. *Acta endocr.*, 1965, 50, suppl. 100, 90.  
 Chapelle A., de la, Wennström J., Hortling H., Ockey C. H. *Hereditas*, 1966, 54, 260.  
 Childs B., Grumbach M. M., Wyk J. J., van. *J. clin. Invest.*, 1956, 35, 213.  
 Chu E. H. Y., Giles N. H. *Am. J. hum. Gen.*, 1959, 11, 63.  
 Chu E. H. Y., Grumbach M. M., Morishima A. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 1608.  
 Ciampalini L., Di Lorenzo M., Manni G., Lotti P. *Folia endocr.*, 1962, 15, 741.  
 Close H. G. *Lancet*, 1963, 2, 1358.  
 Cohen I., Thomas R. G. *South Afr. med. J.*, 1960, 34, 46.  
 Conen P. E., Bailey J. D., Allemang W. H., Thompson D. W., Ezrin C. *Lancet*, 1961, 2, 294.  
 Conen P. E., Erkman B. *Lancet*, 1963, 2, 1276.  
 Cooper H. L., Kupperman H. S., Rendon O. R., Hirschhorn K. *New Engl. J. med.*, 1962, 266, 699.  
 Cope C. L. *Brit. med. J.*, 1959, 1, 815.  
 Cornet L., Gourillon H., Lichtenberger R. P. *Presse méd.*, 1963, 71, 2099.  
 Cornwell J. G., Herrmann W. *Acta endocr.*, 1958, 27, 369.  
 Court Brown W. M., Jacobs P. A., Brunton M. *Lancet*, 1965, 2, 561.  
 Court Brown W. M., Jacobs P. A., Doll R. *Lancet*, 1960, 1, 160.  
 Cox F. *J. biol. Chem.*, 1959, 234, 1693.  
 Crawford M. d'A. *Ann. hum. Gen.*, 1961, 25, 153.  
 Crecchio L., de. Цит. по Bongiovanni A. M., Root A. W., 1963.  
 Crooke A. C., Hayward M. D. *Lancet*, 1960, 1, 1198.  
 Danon M., Sachs L. *Lancet*, 1957, 2, 20.  
 Dantschakoff V. C. R. *Soc. Biol.*, 1938, 127, 1255; *Arch. anat. micr. morph. exp.*, 1950, 39, 185.



- D'Arcy Hart R. Brit. med. J., 1960, 1, 1023.
- Dascălu R., Rosan L., Gozariu L., Visinescu I. Studii si cercet. endocr., 1963, 14, 53.
- David R. R., Wiener M., Ross L., Landau R. L. J. clin. Endocr., 1965, 25, 1393.
- Davidson R. G., Nitowsky H. M., Childs B. Proc. nat. acad. Sci. USA, 1963, 50, 481.
- Davidson W. M., Smith D. R. Brit. med. J., 1954, 2, 6.
- Dacies T. S. Brit. med. J., 1963, 1, 1541.
- Davis T. E., Canfield C. J., Herman R. H., Coler D. New Engl. J. med., 1963, 268, 178.
- Day R. W. J. Pediat., 1963, 63, 589.
- Day R. W. Am. J. hum. gen., 1966, 18, 70.
- Day R. W., Larson W., Wright S. W. J. Pediat., 1964, 64, 24.
- Decourt J., Jayle M. F., Michard J. P., Drosdowsky M. Ann. endocr., 1961, 22, 974.
- Decourt M. J., Michard J., Baulieu E. Ann. endocr., 1956, 17, 508.
- Decourt L., Silva Sasso W., de Chiorboli E., Fernandez J. M. Rev. Ass. med. Brasil., 1954, 1, 203.
- Degenhart H. J., Visser H. K. A., Wilmink R., Croughs W. Acta endocr., 1965, 48, 587.
- Degenhart H. J., Visser H. K. A., Wilmink R., Frankeno L. Acta endocr., 1966, 50, suppl. 100, 51.
- Dent T., Edwards J. H., Delhanty J. D. Lancet, 1963, 2, 484.
- «Denver» study group. Am. J. hum. Gen., 1960, 12, 384.
- Deshpande N., Wang D. Y., Bulbrook R. D., McMillan M. Steroids, 1965, 6, 437.
- Dewhurst C. J., Gordon R. R. Lancet, 1963, 2, 1213.
- Dewhurst C. J., Paine C. G., Blank C. E. J. Obstet. Gynec. Brit. Comm., 1963a, 70, 675.
- Dewhurst C. J., Warrack A. J. N., Casey M. D. Brit. med. J., 1963b, 2, 221.
- Dixon F. J., Moore R. A. In: Atlas of tumor pathology. Sect. 8, fasc. 31b. Washington, 1952, 32.
- Dominguez C. J., Greenblatt R. B. Am. J. Obstet. Gynec., 1962, 83, 674.
- Donald H. R. New Zealand med. J., 1959, 58, 297.
- Dorfman R. I. In: Adrenal function in infants and children. New York, 1956, 89.
- Dronamraju K. R. Nature, 1964, 201, 424.
- Dunsford I. a. oth. Brit. med. J., 1953, 2, 81.
- Eberlein W. R., Bongiovanni A. M. J. clin. Invest., 1955a, 34, 1337; J. clin. Endocr., 1955b, 15, 1531; Pediatrics, 1958a, 21, 661; J. clin. Invest., 1958b, 37, 889.
- Edwards J. H. Lancet, 1961, 1, 616.
- Edwards R. W. H., Makin H. L. J., Barrett T. M. J. Endocr., 1964, 30, 181.
- Ehrenfeld E. N., Bromberg Y. M. Acta endocr., 1958, 28, 540.
- Elias P., Vago O. Zbl. Gynäk., 1959, 81, 1377.
- Elliott G. A., Sandler A., Rabinowitz D. J. clin. Endocr., 1959, 19, 995.
- Ellis J. R., Miller O. J., Penrose L. S., Scott G. E. Ann. hum. Gen., 1961, 25, 145.
- Ellis W. J., Grayhack J. T. J. Urol., 1963, 89, 895.
- Ely R. S., Kelley V. C., Raile R. B. J. Pediat., 1953, 42, 38.
- Emery A. E. H. Lancet, 1963, 1, 1126; 1964, 1, 884.
- Engel E., Forbes A. P. Lancet, 1961, 2, 1004.
- Epstein J. A., Kupperman H. S. J. clin. endocr., 1959, 19, 1503.

Evans H. J. E.  
 Evans T. N.  
 Everett N. B.  
 Ewing L. L.  
 Falls H. F.  
 Fassbender  
 Feder H. H.  
 Feder H. H.  
 Ferguson-S.  
 Soc. Med., 19  
 Ferguson-Sm  
 Ferguson-Sm  
 Ferguson-Sm  
 53, 359.  
 Ferguson-Sm  
 Lancet, 1960a,  
 Ferguson-Sm  
 1960b, 2, 126.  
 Ferguson-Sm  
 S. S. Lancet, 19  
 Ferguson-Smi  
 Ferguson-Smi  
 Ferrier P. J. Gen.  
 Ferrier P., Gar  
 Am. J. dis. Child.  
 Ferrier P., Gar  
 diatrics, 1962, 29,  
 Filipsson R., Li  
 Filler W., Drez  
 Finby N., Archib  
 89, 1222.  
 Fine G., Mellin  
 Finkelstein M.  
 30, 489.  
 Flor F. S., Schad  
 Forbes A. P., Eng  
 Forbes A. P., Jac  
 tabolism, 1962, 11,  
 Ford C. E., Nature  
 Intersexualität. St  
 Ford C. E., Hame  
 Ford C. E. a oth. Lan  
 Briggs J. H. Lan  
 1959c, 183, 1030.  
 Forssman H., Ham  
 Foss G. L. Lancet, 195  
 Fraccaro M., Bott  
 Fraccaro M., Gem  
 Fraccaro M., a. oth. H  
 Lancet, 1960b, 2, 1144.  
 Fraccaro M., Ikkos  
 Acta endocr., 1961, 36,  
 Fraccaro M., Kaijs  
 2, 899; Ann. Hum. Gen.  
 9  
 Л. Л. Либерман



- Evans H. J. *Exp. cell Res.*, 1965, 38, 511.  
 Evans T. N., Riley G. M. *Obstet. Gynec.*, 1953, 2, 363.  
 Everett N. B. *Biol. rev.*, 1945, 20, 45.  
 Ewing L. L., Vandemark N. L. *J. reprod. fertil.*, 1963, 6, 9.  
 Falls H. F., Cotterman C. W. *Arch. ophthalm.*, 1951, 40, 685.  
 Fassbender H. G. *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, 84, 1595.  
 Feder H. H., Whalen R. E. *Science*, 1965, 147, 306.  
 Feder H. H., Phoenix C. H., Young W. C. *J. endocr.*, 1966, 34, 131.  
 Ferguson-Smith M. A. *Lancet*, 1958, 1, 928; 1959, 1, 219; *Proc. roy. Soc. Med.*, 1963, 56, 577; *Am. J. obstet. Gynec.*, 1964, 90, 1035.  
 Ferguson-Smith M. A. *J. med. gen.*, 1965, 2, 142.  
 Ferguson-Smith M. A. *a. oth. Cytogenetics*, 1964a, 3, 355.  
 Ferguson-Smith M. A., Johnston A. W. *Ann. intern. Med.*, 1960, 53, 359.  
 Ferguson-Smith M. A., Johnston A. W., Handmaker S. D. *Lancet*, 1960a, 2, 184.  
 Ferguson-Smith M. A., Johnston A. W., Weinberg A. N. *Lancet*, 1960b, 2, 126.  
 Ferguson-Smith M. A., Lennox B., Mack W. S., Stewart J. S. S. *Lancet*, 1957, 2, 167.  
 Ferguson-Smith M. A. *a. oth. Lancet*, 1964b, 1, 46.  
 Ferguson-Smith M. A., Munro I. B. *Scot. med. J.*, 1958, 3, 39.  
 Ferrier P. J. *Gen. Hum.*, 1965, 14, 1.  
 Ferrier P., Gartler S., Mahoney C. P., Shepard T. H., Durt B. *Am. J. dis. Child.*, 1961, 102, 581.  
 Ferrier P., Gartler S. M., Waxman S. H., Shepard T. H. *Pediatrics*, 1962, 29, 703.  
 Filipsson R., Lindsten J., Almqvist S. *Acta endocr.*, 1965, 48, 91.  
 Filler W., Drezner N. *Am. J. obstet. Gynec.*, 1944, 47, 122.  
 Finby N., Archibald R. M. *Am. J. Roentg. rad. Ther. nucl. Med.*, 1963, 89, 1222.  
 Fine G., Mellinger R. C., Canton J. N. *J. clin. Path.*, 1962, 38, 615.  
 Finkelstein M. *Acta med. Oriental.*, 1957, 16, 168; *Acta endocr.*, 1959, 30, 489.  
 Flor F. S., Schadt D. C., Benz E. J. *JAMA*, 1962, 181, 375.  
 Forbes A. P., Engel E. *Metabolism*, 1963, 12, 428.  
 Forbes A. P., Jacobsen J. G., Carroll E. L., Pechet M. M. *Metabolism*, 1962, 11, 56.  
 Ford C. E., *Nature*, 1956, 178, 1020; *Am. J. Hum. Gen.*, 1960, 12, 104; In: *Intersexualität*. Stuttgart, 1961, 90.  
 Ford C. E., Hamerton J. L. *Acta Gen. stat. Med.*, 1956, 6, 264.  
 Ford C. E. *a. oth. Lancet*, 1959a, 1, 709.  
 Ford C. E., Jones K. W., Polani P. E., Almeida J. C., de Briggs J. H. *Lancet*, 1959b, 1, 711.  
 Ford C. E., Polani P. E., Briggs J. H., Bishop P. M. F. *Nature*, 1959c, 183, 1030.  
 Forssman H., Lambert G. *Lancet*, 1963, 1, 1327.  
 Foss G. L. *Lancet*, 1951, 1, 667.  
 Fraccaro M., Bott M. G., Salsano F. M., Russell R. W., Granton W. I. *Lancet*, 1962a, 1, 1379.  
 Fraccaro M., Gemzell C. A., Lindsten J. *Acta endocr.*, 1960a, 34, 496.  
 Fraccaro M. *a. oth. Hereditas*, 1965, 52, 265.  
 Fraccaro M., Ikkos D., Lindsten J., Luft R., Kaijser K. *Lancet*, 1960b, 2, 1144.  
 Fraccaro M., Ikkos D., Lindsten J., Luft R., Tillinger K. F. *Acta endocr.*, 1961, 36, 98.  
 Fraccaro M., Kaijser K., Lindsten J. *Lancet*, 1959, 1, 886; 1960c, 2, 899; *Ann. Hum. Gen.*, 1960d, 24, 405.



- Fraccaro M., Lindsten J. *Lancet*, 1960, 2, 1303.
- Fraccaro M., Taylor A. I., Bodian M., Newns G. H. *Cytogenetics*, 1962b, 1, 104.
- Fraccaro M. a. oth. *Lancet*, 1964, 2, 43.
- Fraccaro M. a. oth. *Ann. hum. gen.*, 1966, 29, 281.
- Frantz A. G., Holub D. A., Jailer J. W. J. *clin. Invest.*, 1960, 39, 904.
- Fraser J. H., Boyd E., Lennox B., Dennison W. M. *Lancet*, 1961, 2, 1064.
- Fraser J. H., Campbell J., McGillivray R. C., Boyd E., Lennox B. *Lancet*, 1960, 2, 626.
- Frasier S. D., Bashore R., Mosier H. D. *Am. J. dis. Child.*, 1961, 102, 582.
- Frederic J., Ernauld H. J. *Ann. endocr.*, 1964, 25, 536.
- Fredga K. *Nature*, 1965, 206, 1176.
- French F. S. a. oth. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 661.
- Froland A. *Hereditas*, 1964, 52, 249.
- Froland A. a. oth. *Lancet*, 1963a, 2, 1121.
- Froland A., Lykke A., Zachau-Christianssen B. *Acta path. micr. Scand.*, 1963b, 57, 21.
- Fukushima D. K., Bradlow H. L., Hellman K., Zumoff B., Gallagher T. F. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 765.
- Fukushima D. K., Gallagher T. F. *J. biol. Chem.*, 1957, 229, 85.
- Futterweit W., Chapman M. L., Salvaneschi J. P., Moloshok R. E. *Metabolism*, 1961, 10, 1074.
- Gabrilove J. L. *Acta endocr.*, 1961, 36, 281.
- Gagnon J., Ducharme J. R., Archambault L., Katyk-Longtin N. *Union med. Canada Bull.*, 1962, 91, 1403.
- Gallagher T. F. *First Intern Cong. on Endocr. Advance Abstr. Sympos. Lectures. Copenhagen*, 1960, 93.
- Galton M., Holt S. F. *Cytogenetics*, 1964, 3, 97.
- Gandy H. M., Keutmann H., Izzo A. J. *J. clin. Invest.*, 1960, 39, 364.
- Gans F., Ser J. *Acta endocr.*, 1959, 30, 424.
- Garn S. M., Rohmann C. G. *Nature*, 1962, 196, 695.
- Gartler S. M. *Cytogenetics*, 1962, 1, 1.
- Gartler S. M., Burt B. *Cytogenetics*, 1964, 3, 135.
- Gartler S. M., Waxman S. H., Giblett E. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1962, 48, 332.
- George J. M., Saucier G., Bartter F. C. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 621.
- German J. L., Bearn A. G., McGovern J. H. *Am. J. med.*, 1962, 33, 83.
- Ghabrial F., Girgis S. M. *Intern. J. fertil.*, 1962, 7, 249.
- Ghins P. *Scalpel*, 1957, 8, 173.
- Giannelli F. *Lancet*, 1963, 1, 863.
- Giblett E. R., Gartler S. M., Waxman S. H. *Am. J. Hum. Gen.*, 1963, 15, 62.
- Gibree N. B., Forchielli E., Strauss J. S., Pochi P. E., Dorfman R. I. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1965, 119, 1019.
- Gilbert J. B. *J. Urol.*, 1942, 48, 665.
- Gilbert J. B., Hamilton J. B. *Surg., Gynec., Obstet.*, 1940, 71, 731.
- Giorgi E. P., Sommerville I. F. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 197.
- Girard F., Binoux M., Canlorbe P., Mozziconacci P. *Ann. endocr.*, 1965, 25, 794.
- Gold A. P., Michael A. F. *J. Pediat.*, 1958, 58, 279.
- Goldberg M. B., Maxwell A. F. *J. clin. Endocr.*, 1948, 8, 367.
- Goldzieher J. W. *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 323.
- Goodlin R. C. *West. J. Surg.*, 1962, 70, 27.
- Goodman G., Ripps H., Siegel I. M. *Arch. Ophthalm.*, 1965, 73, 387.
- Gorbman A., Bern H. A. *A textbook of comparative endocrinology*. New York, 1965, 426.



- Gordan G. S., Overstreet E. W., Traut H. F., Winch G. A. J. clin Endocr., 1955, 15, 1.
- Gordon R. R., Dewhurst C. J. Lancet, 1962, 2, 872.
- Gordon R. R., O'Gorman F. J. P., Dewhurst C. J., Blank C. E. Lancet, 1960, 2, 736.
- Gorman J. G., Di Re J., Treacy A. M., Cohan A. J. Lab. clin. Med., 1963, 61, 642.
- Graeff J., de, Moolenaar A. J. Lancet, 1960, 1, 854.
- Graham M. A., Barr M. L. Anat. Rec., 1952, 112, 709.
- Gray J. Lancet, 1961, 1, 722, 1963, 2, 1070.
- Green O. C., Cleveland W. W., Wilkins L. Pediatrics, 1961, 27, 292.
- Green O. C., Migeon C. J., Wilkins L. J. clin. Endocr., 1960, 20, 929.
- Greenblatt R. B., Carmona N., Higdon L. J. clin. Endocr., 1956, 16, 235.
- Greenblatt R. B., Dominguez H., Mahesh V. B., Demos R. JAMA, 1964, 188, 221.
- Greene R. R., Burrill M. W., Ivy A. C. Am. J. Obstet. Gynec., 1942, 36, 1038.
- Greene R., Matthews D., Hughesdon P. E., Howard A. Brit. J. Surg., 1952, 40, 263.
- Griffiths K., Grant J. K., Whyte W. G. J. clin. Endocr., 1963, 23, 1044.
- Gripenberg U., Gripenberg L., Froland A. Hereditas, 1965, 53, 421.
- Grob M., Stockmann M., Bette M., Lehrbuch der Kinderchirurgie, b. I. Stuttgart, 1957, 558.
- Grouchy J., de, et al. Rev. fr. etud. clin. biol., 1960, 5, 377.
- Grouchy J., de, Blondet P., Royer P., Vermeil G., Lamy M. Ann. Gen., 1963a, 6, 25.
- Grouchy J., de, Job J. C. Ann. Gen., 1965, 8, 95.
- Grouchy J., de, Lamy M., Aicardi J., Pellerin S. Sem. Hôp. Ann. Pediat., 1963b, 39, 177.
- Grouchy J., de, Lamy M., Yaneva H., Salomon Y., Netter A. Lancet, 1961, 2, 777.
- Grumbach M. M., Ducharme J. R. Fertil. a. steril., 1960, 11, 157.
- Grumbach M. M., Ducharme J. R., Moloshok R. E. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1369.
- Grumbach M. M., Morishima A. Acta cytol., 1962, 6, 46.
- Grumbach M. M., Morishima A., Taylor J. H. Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1963, 49, 581.
- Grumbach M. M., Wyk J. J., van, Wilkins L. J. clin. Endocr., 1955, 15, 1161.
- Grunt J. A., Young W. C. Endocrinology, 1952, 51, 237.
- Halbrecht I. Fertil. a. steril., 1960, 11, 112.
- Hall R. New Engl. J. Med., 1962, 266, 1204.
- Hamerton J. L. Lancet, 1964, 1, 1222.
- Hamerton J. L., Jagiello G. M., Kirman B. H. Brit. med. J., 1962, 1, 220.
- Hampson J. G. In: Adrenal function in infants and children. New York, 1956, 119.
- Hampson J. G., Money J. Psychosomatic med., 1955, 17, 16.
- Hamwi G. J., Gwinup G., Mostow J. H., Besch P. K. J. clin. Endocr., 1963, 23, 861.
- Hansted C., Sprechler M., Thamdorp E. Acta endocr., 1955, 19, 101.
- Harlow H. F. Am. psychologist, 1962, 17, 1.
- Harnden D. G., Stewart J. S. S. Brit. med. J., 1959, 2, 1285.
- Harris G. W., Levine S. J. Physiol., 1965, 181, 379.
- Harris H., Hopkinson D. A., Spencer N., Court Brown W. M., Mantle D. Ann. hum. Gen., 1963, 27, 59.



- Hauschka T. S., Hasson J. C., Goldstein M. N., Koepf G. F., Sandberg A. A. *Am. J. hum. Gen.*, 1962, 14, 22.
- Hauser G. A. In: *Die Intersexualität*, Stuttgart, 1961, 304; *Gynaecologia*, 1963, 155, 321.
- Hauser G. A. *a. all. Schweiz. med. Wschr.*, 1960, 90, 1486.
- Hauser G. A., Keller M., Wenner R. *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, 86, 299.
- Hayward M. D., Cameron A. H. *Lancet*, 1961, 1, 623.
- Heller C. G., Clermont Y. *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1964, 20, 545.
- Heller C. G., Nelson W. O. *J. clin. Endocr.*, 1945, 5, 27.
- Heller R. H. *J. Pediat.*, 1965, 66, 48.
- Hienz H. A., Michael C. M., Schulz F. W., Walter K. *Klin. Wschr.*, 1963, 41, 996.
- Hill E. E. *Acta endocr.*, 1960, 33, 230.
- Hirschhorn K., Decker W. H., Cooper H. L. *Lancet*, 1960a, 2, 319; *New Engl. J. Med.*, 1960b, 263, 1044.
- Hirschhorn K., Firschein I. L. *Trans. New York Acad. Sci.*, 1964, 2, 545.
- Hoffenberg R., Jackson W. P. U. *Brit. med. J.*, 1957a, 1, 1281; 1957b, 2, 1457.
- Hoffenberg R., Jackson W. P. U., Muller W. H. *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 902.
- Holt S. B., Lindsten J. *Ann. hum. Gen.*, 1964, 28, 87.
- Hortling H. *Acta endocr.*, 1955, 18, 548.
- Hortling H., Puupponen E., Koski K. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 466.
- Howard F. S. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1948, 86, 307.
- Hsy L. Y. F., Geller J., Nemhauser I. *J. clin. Endocr.*, 1966, 26, 104.
- Hsu T. C., Lockhart L. H. *Hereditas*, 1965, 52, 320.
- Hubble D. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1960, 53, 861.
- Huffer V., Scott W. H., Connor T. B., Lovice H. *Ann. intern. Med.*, 1964, 61, 255.
- Huizinga J. *Konink. Nederl. acad. Wetensch. Proc. Ser. C.*, 1963, 66, 118.
- Hung W., Lo Presti J. *Am. J. Roent. rad. Ther. nucl. Med.*, 1965, 95, 439.
- Hungerford D. A., Donnelly A. J., Nowell P. C. *Hereditas*, 1965, 52, 379.
- Hungerford D. A., Donnelly A. J., Nowell P. C., Beck S. *Am. J. hum. Gen.*, 1959, 11, 215.
- Husslein H. *Abhandl. Dtsch. Akad. Wiss. zu Berlin*, 1965, 1, 221.
- Hustinx T. W. J., Van Olphen A. H. F. *Genetica*, 1963, 34, 262.
- Ikkos D., Tillinger K. G., Westman A. *Acta endocr.*, 1959, 32, 222.
- Innes J. R. M. *J. path. Bact.*, 1942, 54, 485.
- Ishizuka N., Kawashima Y., Nakanishi T., Sugawa I., Nishikawa Y. *J. Japan. obstet. gynec. Soc.*, 1962, 9, 271.
- Israelsohn W. J., Taylor A. I. *Brit. med. J.*, 1961, 1, 633.
- Iversen T. *Pediatrics*, 1955, 16, 875.
- Jackson C. E., Symon W. E., Mann J. D. *Am. J. hum. Gen.*, 1964, 16, 403.
- Jackson W. P. U., Shapiro B. G., Uys C. J., Hoffenberg R. *Lancet*, 1956a, 1, 969, 1956b, 2, 857.
- Jacobs P. A. *a. oth. Lancet*, 1959a, 2, 591.
- Jacobs P. A. *a. oth. Lancet*, 1959b, 2, 423.
- Jacobs P. A., Brunton M., Melville M. M., Brittain R. P., McClement W. F. *Nature*, 1965, 208, 1351.
- Jacobs P. A. *a. oth. Lancet*, 1961a, 1, 1183.
- Jacobs P. A. *a. oth. Lancet*, 1960, 1, 1213.



- Jacobs P. A., Keay A. J. *Lancet*, 1959, 2, 732.  
 Jacobs P. A., Strong J. A. *Nature*, 1959, 183, 302.  
 Jailer J. W. *Bull. New York Acad. Med.*, 1953, 29, 377.  
 Jailer J. W., Gold J. J., Wallace E. Z. *Am. J. Med.*, 1954, 16, 340.  
 Jailer J. W., Gold J. J., Wiele R. van de, Lieberman S., *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 1639.  
 Jeffcoate T. N. A. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1961, 54, 893.  
 Jeune M., Bertrand J., Deffrenne R., Forget M. *Ann. endocr.*, 1963, 24, 856; *Pediatric*, 1962, 17, 897.  
 Jirásek J. E. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 286.  
 Johnsen S. G. *Acta endocr.*, 1962, 40, suppl. 66; 1964, 45, suppl. 90, 99.  
 Johnston A. W., Ferguson-Smith M. A., Handmaker S. D., Jones H. W., Jones G. S. *Brit. med. J.*, 1961, 2, 1046.  
 Jones H. W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 335.  
 Jones H. W., Ferguson-Smith M. A., Heller P. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 578.  
 Jones H. W., Jones G. E. S. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1954, 68, 1330.  
 Jones H. W., Scott W. W. *Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders*. London, 1958.  
 Jones H. W., Wilkins L. *Fertil. a. steril.*, 1960, 11, 148; *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 1142.  
 Jones H. a. oth. W., Zourlas P. A. *Obstet. Gynec.*, 1965, 25, 597.  
 Josso N. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 114.  
 Jost A. C. R. *Soc. Biol.*, 1946, 140, 463; *Arch. anat. micr. morph. exp.*, 1947, 36, 271; *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 273; *Arch. anat. micr. morph. exp.*, 1951, 40, 247; *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1953, 3, 379; *The Harvey lectures*, 1961, ser. 55, 201.  
 Jost A., Colonge R. M. C. R. *Soc. Biol.*, 1949, 143, 140.  
 Judge D. L. C., Thompson J. S., Wilson D. R., Thompson M. W. *Lancet*, 1962, 2, 407.  
 Junkmann K., Neumann F. *Acta endocr.*, 1964, 45, suppl. 90, 139.  
 Kaplan H., Aspillaga M., Shelley T. F., Gardner L. I. *Lancet*, 1963, 1, 506.  
 Kaplan N. M., Norfleet R. G. *Ann. intern. Med.*, 1961, 54, 461.  
 Karl H. J., Meyer J. E. *Klin. Wschr.*, 1964, 42, 1172.  
 Kase N., Morris J. McL. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 91, 102.  
 Kelley V. C., Ely R. S., Raile R. B. *J. clin. Endocr.*, 1952, 12, 1140.  
 Kennedy G. C. J. *Physiol.*, 1964, 172, 393.  
 Kepler E. J., Mason H. L. *J. clin. Endocr.*, 1947, 7, 543.  
 Kerkhoff A. M., Stolte L. A. M. *Acta endocr.*, 1956, 21, 106.  
 Kerr M., Rashad M. N., Christie S., Ross A. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 322.  
 Kesaree N., Woolley P. V. J. *Pediat.*, 1963, 63, 1099.  
 Kika K., Suzuki M., Kaudatsu Y. *Gynaecologia*, 1957, 143, 33.  
 Kim C. J. *comp. Physiol. Psychol.*, 1960, 53, 553.  
 Kind H. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 482.  
 Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E., Gebhard P. H. *Sexual behavior in the human female*. Philadelphia, 1953.  
 Kjessler B. *Lancet*, 1965, 2, 493.  
 Klevit H. D. *Am. J. dis. Child.*, 1960, 100, 415.  
 Klinefelter H. F., Reifenstein E. C., Albright F. *J. clin. Endocr.*, 1942, 2, 615.  
 Klinger H. P., Lindsten J., Fraccaro M., Barraï J., Dolinar Z. J. *Cytogenetics*, 1965, 4, 96.  
 Klinger H. P., Schwarzscher H. G. *Cytogenetics*, 1962, 1, 266.  
 Klotz H. P., Bydlowski R. *Sem. Hôp.*, Paris, 1960, 36, 506.  
 Klotz H. P., Nathan-Khan J., Jouin D., Bernard S., Grouchy J., *de. Ann. endocr.*, 1965, 26, 572.



- Klüver H., Bucy P. C. *Am. J. Physiol.*, 1937, 119, 352.
- Knudson A. G. J. *Pediat.*, 1951, 39, 408.
- Koch E., Pia H. W. In: *Hormone und Psyche*. Bd. 5. Berlin, 1958, 280.
- Komrower G. M., Longson D. *Acta endocr.*, 1961, 36, 157.
- Kosowicz J. *Pol. med. hist. sci. Bull.*, 1959, 2 23; *J. clin. Endocr.*, 1963, 22, 949.
- Kovačič N. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 844.
- Kupperman H. S., Finkler R., Burger J. J. *J. clin. Endocr.*, 1953, 13, 1109.
- Kvale J. N., Fishman J. R. *JAMA*, 1965, 193, 567.
- Lambert A., Netter A. *Sem. Hôp.*, Paris, 1962, 38, 1699.
- Lamy M., Grouchy J., de, Nezeloff C., Mussett R., Bellaisch J. *Rev. fr. etud. clin. biol.*, 1963a, 8, 264.
- Lamy M., Aussannaire M., Grouchy J., de, Lalande J. *Sem. Hôp. Ann. pediat.*, 1963b, 39, 167.
- Landing B. H. *J. clin. endocr.*, 1954, 14, 245.
- Laron Z., Yonis Z. *First Intern. Cong. Endocr. Advance Abstr. Short Comm. Copenhagen*, 1960, 391.
- Laurence K. M., Ishmael J., Davies T. S. *Cytogenetics*, 1963, 2, 50.
- Lejeune J., Turpin R. C. R. *Acad. Sci.*, 1961, 252, 3148.
- Lelong M. et al. *Sem. Hôp. Ann. Pediat.*, 1955, 31, 1083.
- Lemli L., Smith D. W. *J. Pediat.*, 1963, 63, 577.
- Lennox B. *Lancet*, 1963, 1, 611.
- Leon N., Eggs D. R., Beçak M. L., Beçak W. *Lancet*, 1961, 2, 880.
- Leon N., Ferrari I., Bottura C. *Lancet*, 1960, 2, 319.
- Leon N., Wajchenberg B. L., Montenegro M. R., Cintra A. B., de. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 1667.
- Leszczynsky S. *Fortschr. Röntgenstr.*, 1962, 97, 200.
- Levin B. *Am. J. Roentg., rad. Ther. nucl. Med.*, 1962, 87, 1116.
- Lewis F. J. W., Froland A., Sanger R., Race R. R. *Lancet*, 1964, 2, 589.
- Lewis F. J. W., Mitchell J. P., Foss G. L. *Lancet*, 1963, 1, 221.
- Lewis R. A., Klein R., Wilkins L. J. *J. clin. Endocr.*, 1950, 10, 703.
- Lewitus Z. *J. clin. Endocr.*, 1962, 22, 659.
- Lindqvist G. L. *First Intern. Cong. Endocrin. Short Commun. Copenhagen*, 1960, 581; *Acta endocr.*, 1965, 50, suppl. 100, 172.
- Lindsten J. *Lancet*, 1961, 1, 1228; 1962, 1, 593; The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome. *Uppsala*, 1963a; *Ann. hum. Gen.*, 1963b, 26, 383.
- Lindsten J. a. oth. *Lancet*, 1963a, 1, 558.
- Lindsten J. a. oth. *Nature*, 1963b, 197, 648.
- Lindsten J. a. oth. *Acta endocrinol.*, 1966, 52, 91.
- Lipsett M. B. *J. clin. Endocr.*, 1962, 22, 119.
- Lipsett M. B., Davies T. E., Wilson N., Canfield C. J. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 1027.
- Lipsett M. B., Tullner W. W. *Endocrinology*, 1965, 77, 273.
- Litman N. N. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 862.
- Lloyd C. W. In: *Human reproduction and sexual behavior*. Philadelphia, 1964, 332.
- Loewenthal M., Leszynsky H. E., Marcus M., Zondek H. J. *Endocr.*, 1958, 16, 429.
- London D. R., Kemp N. H., Ellis J. R., Mittwoch U. *Acta endocr.*, 1964, 46, 341.
- London conference on the normal human karyotype. *Am. J. hum. Gen.*, 1964, 16, 156.
- Louros M., Batrinos M., Kaskarelis D., Pavlatou M., Terzis B. *Lancet*, 1963, 2, 805.
- Lüers T., Struck E., Nevinny-Stickel J. *Lancet*, 1963, 2, 887.



- Luetscher J. A., Curtis R. H. J. clin. Invest., 1955, 34, 951.  
 Lyon M. F. Am. J. hum. Gen., 1962, 14, 135; Gen. Res., 1963a, 4, 93; Lancet, 1963b, 2, 1120.  
 Lyonization of the X chromosome (editorial). Lancet, 1963, 2, 769.  
 Maclean N. Lancet, 1961, 1, 286; 1962, 1, 1154.  
 Maclean N., Harnden D. G., Court Brown W. M. Lancet, 1961, 2, 406.  
 Maclean N., Harnden D. G., Court Brown W. M., Bond J., Mantle D. J. Lancet, 1964, 1, 286.  
 Maclean N. a. oth. Lancet, 1962, 1, 293.  
 Maclean P. D. J. nerv. ment. Dis., 1962, 135, 289.  
 MacSween R. N. M. Lancet, 1965, 1, 460.  
 Maddock W. O., Nelson W. O. J. clin. Endocr., 1952, 12, 985.  
 Maggi A. V. Arch. sci. Med., 1949, 87, 86.  
 Makino S., Sasaki M. S., Yamada K., Kajii T. Chromosoma, 1963, 14, 154.  
 Mann J. D. a. oth. Lancet, 1962, 1, 8.  
 Manotaya T., Potter E. L. Fertil. a. steril., 1963, 14, 378.  
 Marden P. M., Smith D. W., McDonald M. J. J. Pediat., 1964, 64, 357.  
 Mason A. S. Brit. med. J., 1961, 1, 1003.  
 Mason H. L., Kepler E. J. J. biol. Chem., 1945, 161, 235.  
 Mason A. S., Morris G. J. Lancet, 1953, 1, 116.  
 Matheson W. J., Ward E. M. Arch. dis. Child., 1964, 29, 22.  
 Matthey R. Chromosoma, 1965, 16, 351.  
 McKusick V. A. Quart. rev. Biol., 1962a, 37, 69; Ann. intern. Med., 1962b, 56, 991.  
 Melander Y. Hereditas, 1962, 48, 645.  
 Melicow M. M., Uson A. C. Cancer, 1959, 12, 552; J. Urol., 1964, 91, 402.  
 Meyer R. Arch. Gynäk., 1931, 145, 2.  
 Michael R. P. Proc. roy. Soc. Med., 1965, 58, 595.  
 Michalkiewicz W., Baron J., Przybore L. A. Endokr. polska, 1965, 16, 1.  
 Migeon C. J., Gardner L. I. J. clin. Endocr., 1957, 17, 1181.  
 Milcou S. M. e. all. Rev. roum. endocr., 1965, 2, 185.  
 Miles C. P., Luzzetti L., Storey S., Peterson C. D. Lancet, 1962, 2, 455.  
 Miller A. M., Dorfman R. I. Endocrinology, 1950, 46, 514.  
 Miller O. J. Fertil. a. steril., 1962, 13, 93; Am. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 1078.  
 Miller O. J., Breg W. R., Schmickel R. D., Trotter W. Lancet, 1961, 2, 78.  
 Miller O. J., Mukherjee B. B., Bader S., Christakos A. C. Nature, 1963a, 200, 918.  
 Miller O. J., Mukherjee B. B., Breg W. R., Gamble A., Van N. Cytogenetics, 1963b, 2, 1.  
 Mittwoch U. Cytogenetics, 1963, 2, 24; Nature, 1964, 201, 317.  
 Monardo A. Am. J. Obstet. Gynec., 1965, 91, 106.  
 Money J. J. nerv. ment. Dis., 1961, 132, 239, 289; Am. J. Psychiat., 1963, 119, 820; Ann. rev. Med., 1965, 16, 67.  
 Money J., Hampson J. G., Hampson J. L. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1955, 97, 201, 284.  
 Moore K. L. Lancet, 1959, 1, 217.  
 Moore K. L., Graham M. A., Barr M. L. Surg., Gynec., Obstet., 1953, 96, 641.  
 Moore N. W., Rowson L. E. A. Nature, 1958, 182, 1754.  
 Morishima A., Grumbach M. M. Am. J. dis. Child., 1961, 102, 585.  
 Morishima A., Grumbach M. M., Taylor J. H. Proc. nat. Acad. Sci., USA, 1962, 48, 756.  
 Morris J. McL. Am. J. Obstet. Gynec., 1953, 65, 1192.



- Morris J. McL., Mahesh V. B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 731.  
 Morrison R. L., Johnson D. C. *J. endocr.*, 1966, 34, 117.  
 Mosier H. D., Scott L. W., Cotter L. H. *Pediatrics*, 1960, 25, 291.  
 Moura A. C., di Basto P. L. *J. Urol.*, 1946, 56, 725.  
 Mukherjee B. B., Miller O. J., Breg W. R., Bader S. *Exp. cell res.*, 1964, 34, 333.  
 Mukherjee B. B., Sinha A. K. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1964, 51, 252.  
 Muldal S., Ockey C. H. *Lancet*, 1961, 2, 601; 1960, 2, 492; *Brit. med. J.*, 1962, 1, 291.  
 Muldal S. *a. oth. Lancet*, 1963, 1, 861.  
 Muldal S., Ockey C. H., Thompson M., White L. L. R. *Acta endocr.*, 1962, 39, 183.  
 Muller H. J. *Proc. 6th Intern. Cong. Genet.*, 1932, 1, 213.  
 Mürset G., Prader A., Hauschteck E. *Acta endocr.*, 1964, 45, suppl. 89, 29.  
 Nakagome Y., Hibi I., Konoshita K., Nagao T., Aikawa M. *Lancet*, 1963, 2, 412.  
 Nagy S., Leőneí A., Kakuk G. *Lancet*, 1965, 2, 38.  
 Naidu R. N., Ramaswamy S., Rao K. S. *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, 1965, 72, 437.  
 Naik S. N., Shah P. N. *Science*, 1962, 136, 1116.  
 Nance W. E., Uchida I. *Am. J. hum. Gen.*, 1964, 16, 380.  
 Naujoks H., Miller O. J., Muk B. *Arch. Gynäk.*, 1963, 198, 398.  
 Neher R., Kahnt F. W., Roversi G. D., Bomiani A. *Acta endocr.*, 1965, 49, 177.  
 Nelson W. O. *Acta endocr.*, 1956, 23, 227.  
 Nelson W. O., Heller C. G. *J. clin. Endocr.*, 1945, 5, 13.  
 Netter A. *a. oth. Ann. endocr.*, 1961, 22, 841.  
 Netter A. *e. all. Bull. Soc. med. Hôp. Paris*, 1960, 76, 275.  
 Netter A., Lumbroso P., Yaneva H., Bellaisch J. *Ann. endocr.*, 1958, 19, 994.  
 Neubecker R. N., Theiss E. A. *Am. J. clin. Path.*, 1962, 38, 52.  
 Neumann F., Elger W. *Acta endocr.*, 1965, 50, suppl. 100, 174.  
 Neumann F., Elger W., Kramer M. *Endocrinology*, 1966, 78, 628.  
 New M. I., Miller B., Peterson R. E. *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 412.  
 Nielsen J. *Lancet*, 1964, 2, 587.  
 Nilson O. *Acta chir. Scand.*, 1939, 83, 231.  
 Nilsson I. M., Bergman S., Reitalu J., Waldenström J. *Lancet*, 1959, 2, 264.  
 Nissim J. A. *Lancet*, 1957, 1, 304.  
 Norris A. S., Keettel W. C. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 719.  
 Nowakowski H., Lenz W., Bergman S., Reitalu J. *Acta endocr.*, 1960, 34, 483.  
 Nowakowski H., Lenz W., Parada J. *Acta endocr.*, 1959, 30, 296.  
 Ockey C. H., Wennström J., Chapelle A., de la. *Hereditas*, 1966, 54, 277.  
 Ohno S., Beçak W., Beçak M. L. *Chromosoma*, 1964, 15, 14.  
 Ohno S., Cattanach B. M. *Cytogenetics*, 1962, 1, 129.  
 Ohno S., Kaplan W. D., Kinoshita R. *Exp. cell Res.*, 1959, 18, 415.  
 Ohno S., Klinger H. P., Atkin N. B. *Cytogenetics*, 1962, 1, 42.  
 Ohno S., Lyon M. F. *Chromosoma*, 1965, 16, 90.  
 Oikawa K., Blizzard R. M. *New Engl. J. Med.*, 1961, 264, 1109.  
 Okano K. *a. oth. Endocr. Japon.*, 1963, 10, 221.  
 O'Leary J. A. *Fertil. a. steril.*, 1965, 16, 813.  
 Oriol A., Folch P. A., Herrera L. L., Kincí F. A. *Ciencia*, 1964, 23, 31.  
 Overzier C. In: *Die Intersexualität*. Stuttgart, 1961, 188; *Klin. Wschr.*, 1964, 12, 1052.

Overzier C. Li  
 Park W. W. J. An  
 Pasqualini R. G  
 Paulsen C. A.  
 Endocr., 1964,  
 Pavlakis J. Acta  
 Pawlikowski  
 polska, 1964, 15,  
 Peguiron M. E.  
 Pennock C. A., W  
 Penrose L. S. I  
 Ann. hum. Gen.,  
 Pepelko W. E.,  
 Perloff W. H.,  
 783.  
 Pfeiffer R. A., B  
 Wschr., 1965, 43,  
 Philip J., Sele V  
 Philip J., Sele V  
 Philip J., Teter  
 Philip J., Troll  
 Philipp E., Stan  
 Phillips J. Int. m  
 Phoenix C. H. J. c  
 Pinkerton J. H. M  
 Pinsker P., Bul  
 1325.  
 Pion R. J. a. oth. Ar  
 Platt L. I., Kaili  
 Plunkett E. R.,  
 1956a, 16, 829; Lar  
 Polani P. E. In: M  
 Polani P. E. a. oth.  
 Polani P. E., Hun  
 Polani P. E., Le  
 Prader A. *Helv. p  
 Wschr.*, 1956, 86,  
 Prader A., Gurt  
 Prader A., Schne  
 1, 968.  
 Prader A., Schne  
 Schweiz. med. Wschr.  
 Prader A., Spahr  
 Price D. Ciba Found  
 Puck T. T., Robin  
 192.  
 Putelat R. a. oth. Ar  
 Querido A., Werf  
 van. Acta med. Sci  
 Raboch J. *Fertil. a. s*  
 Raboch J., Bleha  
 Raphael T., Sipova  
 Raynaud A. Arch.  
 Raynaud A., Frill  
 Reed T. E., Simps  
 Reifenstein E. C.  
 8, 50.



- Overzier C., Linden H. *Gynaecologia*, 1956, 142, 215.
- Park W. W. J. *Anat.*, 1957, 91, 369.
- Pasqualini R. G., Vidal G., Bur G. E. *Lancet*, 1957, 2, 164.
- Paulsen C. A., Souza A., de, Yoshizumi T., Lewis B. M. *J. clin. Endocr.*, 1964, 24, 1182.
- Pavlakis J. *Acta urol. Belg.*, 1962, 30, 521.
- Pawlikowski T., Romer T. E., Armatys J., Debiec B. *Endokr. polska*, 1964, 15, 587.
- Peguiron M. E., Juillard R. *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, 89, 379.
- Pennock C. A., Whitehead R. *Lancet*, 1965, 2, 853.
- Penrose L. S. In: *Human chromosomal abnormalities*. London, 1961, 116; *Ann. hum. Gen.*, 1964a, 28, 195; 1964b, 28, 199.
- Pepelko W. E., Clegg M. T. *Fed. proc.*, 1964, 23, 2, p. I, No. 362.
- Perloff W. H., Conger K. B., Levy L. M. *J. clin. Endocr.*, 1953, 13, 783.
- Pfeiffer R. A., Büchner T., Scharfenberg W., Schlüter I. *Klin. Wschr.*, 1965, 43, 521.
- Philip J., Sele V. *Acta endocr.*, 1965, 48, 297.
- Philip J., Sele V., Trolle D. *Fertil. a. steril.*, 1965, 16, 795.
- Philip J., Teter J. *Acta path. micr. Scand.*, 1964, 61, 543.
- Philip J., Trolle D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 1076.
- Philipp E., Stange H. H. *Zbl. Gynäk.*, 1960, 82, 9.
- Phillips J. Цит. по Bongiovanni A. M., Root A. W., 1963.
- Phoenix C. H. *J. comp. Physiol. Psychol.*, 1961, 54, 72.
- Pinkerton J. H. M. *J. reprod. fertil.*, 1965, 9, 203.
- Pinsker P., Bultasova H., Hornaček J. *Čas. lek. Čes.*, 1957, 96, 1325.
- Pion R. J. a. oth. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 1067.
- Platt L. I., Kailin E. W. *JAMA*, 1964, 187, 182.
- Plunkett E. R., Barr M. L. *Anat. rec.*, 1956, 124, 348; *J. clin. Endocr.*, 1956a, 16, 829; *Lancet*, 1956b, 2, 853.
- Polani P. E. In: *Molecular genetics and human disease*. London, 1961, 153.
- Polani P. E. a. oth. *Nature*, 1958, 182, 1092.
- Polani P. E., Hunter W. F., Lennox B. *Lancet*, 1954, 2, 120.
- Polani P. E., Lessof M. H., Bishop P. M. F. *Lancet*, 1956, 2, 118.
- Prader A. *Helv. paediat. Acta*, 1950, 5, 426; 1954, 9, 231; *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, 86, 289; *Helv. paediat. Acta*, 1958, 13, 426.
- Prader A., Gurtner H. P. *Helv. paediat. Acta*, 1955, 10, 397.
- Prader A., Schneider J., Francis J. M., Züblin W. *Lancet*, 1958a, 1, 968.
- Prader A., Schneider J., Züblin W., Francis J. M., Ruedi K. *Schweiz. med. Wschr.*, 1958b, 88, 917.
- Prader A., Spahr A., Neher R. *Schweiz. med. Wschr.*, 1955, 85, 1065.
- Price D. *Ciba Found. Coll. on aging.*, 1956, 2, 3.
- Puck T. T., Robinson A., Tjio J. H. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1960, 103, 192.
- Putelat R. a. oth. *Ann. endocr.*, 1965, 25, 809.
- Querido A., Werff ten Bosch J. J., van der, Blom P. L., Gilse B., van. *Acta med. Scand.*, 1954, 149, 291.
- Raboch J. *Fertil. a. steril.*, 1964, 15, 331.
- Raboch J., Bleha O. *Čas. lek. Čes.*, 1960, 99, 671.
- Raboch J., Šipova L. *Acta endocr.*, 1961, 36, 404.
- Raphael T., Shaw M. W. *JAMA*, 1963, 183, 1022.
- Raynaud A. *Arch. anat. micr. morph. exp.*, 1950, 39, 499, 1950, 39, 518.
- Raynaud A., Frilley M. *Ann. endocr.*, 1947, 8, 400.
- Reed T. E., Simpson N. E., Chown B. *Lancet*, 1963, 2, 467.
- Reifenstein E. C. *J. clin. Endocr.*, 1956, 16, 1262; *Fertil. a. steril.*, 1957, 8, 50.



- Ribas-Mundo M., Prats J. *Lancet*, 1965, 2, 494.  
 Ricci N., Malacarne P. *Lancet*, 1964, 1, 721.  
 Riviere J. e. all. *Presse méd.*, 1964, 72, 2511.  
 Roberts H. *Proc. roy. Soc. med.*, 1966, 59, 395.  
 Robinson A., Priest R. E., Bigler P. C. *Lancet*, 1964, 1, 111.  
 Rock J., Robinson D. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 793.  
 Rohde R. A. *Lancet*, 1964, 2, 149.  
 Romer T. E. *Endokr. polska*, 1965, 16, 421.  
 Root A. W., Eberlein W. R., Briebart S., Moorhead P. S., Mellman W. J. *J. clin. Endocr.*, 1964, 24, 467.  
 Rosemberg E. a. oth. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 214.  
 Rosenberg H. S., Clayton G. W., Hsu T. C. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 203.  
 Rosenthal I. M., Gellman V., Hyde J. S., Bronstein I. P. *Pediatrics*, 1960, 25, 598.  
 Ross G. T., Holland J. M., Kiser W. S., Douglas G. W. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 141.  
 Ross G. T., Tjio J. H. *JAMA*, 1965, 192, 977.  
 Russell L. B. *Science*, 1961, 133, 1795.  
 Russell L. B. *Trans. New York Acad. Sci.*, 1964, 26, 726.  
 Salassa R. M., Paris J., Mattox V. R., Mason H. L., Albert A. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 506.  
 Salmon U. J., Geist S. H. *J. clin. Endocr.*, 1943, 3, 235.  
 Sandahl B., Swahn G. *Hereditas*, 1964, 52, 197.  
 Sandberg A. A. *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1961, 17, 30.  
 Sandberg A. A., Ishihara T., Crosswhite L. H., Koepf G. F. *New Engl. J. med.*, 1963, 268, 585.  
 Sandberg A. A., Koepf G. F., Crosswhite L. H., Hauschka T. S. *Am. J. hum. Gen.*, 1960, 12, 231.  
 Sandberg A. A., Koepf G. F., Ishihara T., Hauschka T. S. *Lancet*, 1961, 2, 488.  
 Sansone G., Rasore-Quartino A., Veneziano G. *Pathologica*, 1963, 55, 371.  
 Schmidt M. E., Miller W. V., Peenen H. J., van, Lucas F. V. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 422.  
 Schneeberg N. G., Steinberg A., Malen M. M., Chernoff B., Yap C. L. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 203.  
 Schoen E. J. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 101.  
 Schoen E. J., King A. L., Baritell A. L., Knigge W. F. *Pediatrics*, 1955, 16, 363.  
 Schon M., Sutherland A. M. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 833.  
 Schuster J., Motulsky A. G. *Lancet*, 1962, 1, 1074.  
 Sebaoun J., Dray F., Moscowitz I., Delzant G., Gilbert-Dreyfus. *Ann. endocr.*, 1965, 25, 789.  
 Seckel H. P. *Am. J. dis. Child.*, 1950, 79, 278.  
 Seelen J. C. *Acta endocr.*, 1960, 34, 457.  
 Segal S. J. In: *Human reproduction and sexual behavior*. Philadelphia, 1964, 50, 65.  
 Segaloff A., Gordon D., Horwitt B. N. *J. Lab. clin. Med.*, 1955, 45, 219.  
 Sele V., Trolle D. *Danish med. Bull.*, 1960, 7, 101.  
 Seward G. H. *J. nerv. ment. Dis.*, 1964, 139, 126.  
 Shah P. N., Naik S. N., Mahajan D. K., Dave M. J., Paymaster J. C. *Brit. med. J.*, 1961, 2, 474.  
 Sharma D. C., Dorfman R. I., Southren A. L. *Endocrinology*, 1965, 76, 966.  
 Sharpey-Schafer E. P. *Lancet*, 1941, 2, 559.  
 Shearman R. P., Singh S., Lee C. W. G., Hudson B., Ilbery P. L. T. *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, 1964, 71, 627.



- Shepard T. H., Clausen S. W. *Pediatrics*, 1951, 8, 805.
- Shettles L. B. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 89, 130.
- Siebenmann R., Prader A. *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, 88, 607.
- Siebner H., Schöck V. *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 89, 1063.
- Siniscalco M. e. all. *Ann. hum. gen.*, 1966, 29, 231.
- Smith D. W. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 1055.
- Smith D. W., Marden P. M., McDonald M. J., Speckhard M. *Pediatrics*, 1962, 30, 707.
- Smith E. K., Alvarez R. R., de. *J. clin. Endocr.*, 1954, 14, 809.
- Sohval A. R. *J. Urol.*, 1956, 75, 285; *Physiol. Rev.*, 1963a, 43, 306; *Am. J. hum. Gen.*, 1963b, 15, 155; *Am. J. Med.*, 1964, 36, 281.
- Sohval A. R., Casselman W. G. B. *Lancet*, 1961, 2, 1386.
- Solomom I. L., Hamm C. W., Green O. C. *New Engl. J. Med.*, 1964, 271, 586.
- Sopchak A. L., Sutherland A. M. *Cancer*, 1960, 13, 528.
- Southren A. L. a. oth. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 518.
- Southren A. L., Saito A., Laufer A., Soffer L. J. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 675.
- Spanar E. *Z. ges. inn. Med.*, 1959, 14, 687.
- Spuhler J. N. In: *Lectures in biol. Sci.* Knoxville, 1963, 63.
- Stănescu V., Niculescu-Zinca D., Florea I., Ionescu V. *Rev. Roum. Endocr.*, 1965, 2, 193.
- Steiker D. D., Mellman W. J., Bongiovanni A. M., Eberlein W. R., Leboeuf G. J. *Pediat.*, 1961, 58, 321.
- Steinberger E., Smith K. D., Perloff W. H. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 1325.
- Stern C., Centerwall W. R., Sarkar S. S. *Am. J. hum. Gen.*, 1964, 16, 455.
- Stewart J. S. S. *Lancet*, 1959a, 1, 1176; 1959b, 2, 592; *Acta endocr.*, 1960a, 33, 89; *First Intern. Cong. Endocrinol. Adv. Abstr. Short Comm.*, 1960b, 661; *Nature*, 1962, 194, 258.
- Stewart J. S. S., Ferguson-Smith M. A., Lennox B., Mack W. S. *Lancet*, 1958, 2, 117.
- Stewart J. S. S., Mack W. S., Govan A. D. T., Ferguson-Smith M. A., Lennox B. *Quart. J. Med.*, 1959, 28, 561.
- Strauch G., Engel E., Taft P. D., Atkins L., Forbes A. P. *Ann. endocr.*, 1965, 25, 727.
- Swyer G. I. M., Bonham D. G. *Brit. med. J.*, 1961, 1, 1005.
- Sydnor K. L., Kelley V. C., Raile R. B., Ely R. S., Sayers G. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1953, 82, 695.
- Taft P. D., Brooks S. E. H. *Lancet*, 1963, 2, 1069.
- Taft P. D., Dalal K. P., McArthur J. W., Worcester J. *Cytogenetics*, 1965, 4, 87.
- Taillard W., Prader A. *J. Gen. Hum.*, 1957, 6, 13.
- Tanner J. M., Prader A., Habich A., Ferguson-Smith M. A. *Lancet*, 1959, 2, 141.
- Taylor A. I. *Lancet*, 1963, 1, 912.
- Teter J. *Gynaecologia*, 1960a, 150, 84; *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, 1960b, 67, 238.
- Teter J., Boczkowski K. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 93, 1084.
- Teter J., Philip J., Wecławicz G. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1964a, 90, 929.
- Teter J., Philip J., Wecławicz G., Potocki J. *Acta endocr.*, 1964b, 46, 1.
- Teter J., Tarlowski R. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 79, 321.
- Teter J., Wecławicz G., Marzinek K., Przedziecki Z., Groniowski J. *Rev. fr. endocr. Clin.*, 1962, 3, 421.
- Therkelsen A. J. *Lancet*, 1964a, 1, 884, 1964b, 1, 987.



- Thiede H. A., Salm S. B. *Am. J. Obstet., Gynec.*, 1964, 90, 205.  
 Thornburn M. J. *Lancet*, 1964, 1, 277.  
 Thuline H. C., Norby D. E. *Science*, 1961, 134, 554.  
 Tibbs D. J. *Brit. J. Surg.*, 1961, 48, 601.  
 Tjio J. H., Levan A. *Hereditas*, 1956, 42, 1.  
 Tjio J. H., Puck T. T., Robinson A. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1959, 45, 1008.  
 Tonomura A., Hondo T. *Nat. Inst. Genet. Japan. Ann. report*, 1963, 13, 107.  
 Turner C. D. *Am. J. Obstet., Gynec.*, 1964, 90, 1208.  
 Turner C. D., Asakawa H. *Science*, 1964, 143, 1344.  
 Turner H. H. *Endocrinology*, 1938, 23, 566; *J. Morphol.*, 1939, 65, 353.  
 Turner H. H., Greenblatt R. B., Dominguez H. J. *clin. Endocr.*, 1963, 23, 709.  
 Turpin R., Lejeune J., Breton A. C. R. *Acad. Sci.*, 1962, 255, 3088.  
 Uchida I. A., Miller J. R., Soltan H. C. *Am. J. hum. Gen.*, 1964, 16, 284.  
 Ullrich O. Z. *Kinderheilk.*, 1930, 49, 271; *Mschr. Kinderheilk.*, 1937, 68, 94; *Am. J. hum. Gen.*, 1949, 1, 179.  
 Vague J., Favier G., Coulomb J. *Ann. endocr.*, 1958, 2, 384.  
 Vague J. e. all. *Ann. endocr.*, 1961, 22, 988.  
 Vaharu T., Patton R. G., Voorhess M. L., Gardner L. I. *Lancet*, 1961, 1, 1351.  
 Valencia J. I., Sonnenschein C., Bur G., Lozzio C. B., de. *Lancet*, 1964, 1, 143.  
 Vandenberg S. G., McKusick V. A., McKusick A. B. *Nature*, 1962, 194, 505.  
 Vant J. R., Horner R. H. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 85, 355.  
 Visser H. K. A. *Acta endocr.*, 1965, 50, suppl. 100, 25.  
 Waardenburg P. J., Bosch J., van den. *Ann. hum. Gen.*, 1956, 21, 101.  
 Wachstein M., Scorza A. *Am. J. clin. Path.*, 1951, 21, 10.  
 Wallace N. *Brit. med. J.*, 1965, 2, 533.  
 Warburg E. *Acta endocr.*, 1963, 43, 12.  
 Ward-McQuaid J. N., Lennon G. G. *Surg., Gynec., Obstet.*, 1950, 90, 96.  
 Warkany J., Chu E. H. Y., Kauder E. *Am. J. dis. Child.*, 1962, 104, 172.  
 Waxenberg S. E., Drellich M. G., Sutherland A. M. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 193.  
 Waxenberg S. E., Finkbeiner J. A., Drellich M. G., Sutherland A. M. *Psychosomat. med.*, 1960, 22, 435.  
 Waxman S. H., Gartler S. M., Velley V. C. *J. Pediat.*, 1962, 60, 540.  
 Wegmann T. G., Smith D. W. *Lancet*, 1963, 1, 274.  
 Wells L. J. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1946, 63, 417.  
 Werfften Bosch J. J., van der. *Lancet*, 1959, 1, 69.  
 White M. J. D. *Adv. genetics*, 1951, 4, 267.  
 Whitelaw M. J., Thomas S. F., Graham W., Foster T. N., Brock C. *Am. J. obstet. Gynec.*, 1962, 84, 501.  
 Wiesli B. *Acta Anat.*, 1962, 51, 377.  
 Wijck J. A. M., van, Blankenberg G. J., Stolte L. A. M., *Lancet*, 1964, 1, 171.  
 Wilkins L. In: *Adrenal function on infants and children*. New York 1956, 93; *Marseille med.*, 1958, 95, 1; In: *Clinical endocrinology I*. 1960a. 437; *First Intern. Cong. Endocrinol. Adv. Abstracts of Sympos. Lectures*. Copenhagen, 1960b, 99.  
 Wilkins L., Cara J. *J. clin. Endocr.*, 1954, 14, 287.  
 Wilkins L., Crigler J., Silverman S. *J. clin. Endocr.*, 1952, 12, 277; 1952, 12, 1015.  
 Wilkins L., Fleischmann W., Howard J. E. *Endocrinology*, 1940, 26, 385.



- Wilkins L., Gardner J. F., Crigler J. F., Silverman S. H., Migeon C. J. J. clin. Endocr., 1952, 12, 257.
- Wilkins L., Grumbach M. M., Wyk J. J., van. J. clin. Endocr., 1954, 14, 1270.
- Wilkins L., Jones H. W., Holman G. H., Stempfel R. S. J. clin. Endocr., 1958, 18, 559.
- Wilkins L., Lewis R. A., Klein R., Rosemberg E. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1950, 86, 249.
- Willemse C. H., Brink J. M., van, Los P. L. Lancet, 1962, 1, 488.
- Williams E. A. J. obstet. Gynec. Brit. Comm., 1964, 71, 511.
- Williams E. D., Engel E., Forbes A. P. New Engl. J. Med., 1964, 270, 805.
- Willier B. H. J. exp. Zool., 1921, 33, 63.
- Witschi E. Цит. по Ashley D. J. B., 1962, Devel. biol., 1963, 7, 605.
- Witschi E., Nelson W. O., Segal S. J. J. clin. Endocr., 1957, 17, 737.
- Yamamoto T. Genetics, 1959, 44, 739, 1963, 48, 293.
- Young D. J. Obstet. Gynec., Brit. Emp., 1951, 58, 830.
- Young W. C., Goy R. W., Phoenix C. H. Science, 1964, 143, 212.
- Zander J. Klin. Wschr., 1960, 38, 5.
- Zuckerman S. Mém. Soc. endocr., 1960, 7, 63.
- Züblin W. Helv. paediat. Acta, 1953, 8, 117.
- Zuelzer W. W., Beattie K. M., Reisman L. E. Am. J. hum. Gen., 1964, 16, 38.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
1 ГЛАВА	
Регуляция половой дифференцировки . . . . .	5
2 ГЛАВА	
Генетика нормальной половой дифференцировки . . . . .	27
Зародышевые клетки . . . . .	16
Половые хромосомы . . . . .	17
Мейоз . . . . .	22
Половой хроматин и его происхождение . . . . .	27
3 ГЛАВА	
Общий патогенез наружной половой дифференцировки . . . . .	34
Хромосомные аномалии и половая дифференцировка . . . . .	34
Половой хроматин при патологии . . . . .	40
Основные хромосомные аномалии . . . . .	45
Общий патогенез нарушений формирования половых органов . . . . .	50
Некоторые вопросы гормональной регуляции при нарушениях поло- вой дифференцировки . . . . .	52
Опухоли дисгенетичных гонад . . . . .	55
Проблема классификации нарушений половой дифференцировки . . . . .	59
4 ГЛАВА	
Дисгенезии гонад . . . . .	63
Генетика . . . . .	64
Распространение . . . . .	73
Патогенез . . . . .	74
Клиника . . . . .	78
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	94
Лечение . . . . .	96
Синдром Тернера у мужчин . . . . .	98

5 ГЛАВА  
Дисгенезии  
Генетика  
Распространение  
Патогенез  
Клиника  
Диагноз  
Лечение

6 ГЛАВА  
Истинные  
Генетика  
Патогенез  
Клиника  
Диагноз  
Лечение

7 ГЛАВА  
Ложный  
Генетика  
Распространение  
Патогенез  
Клиника  
Диагноз  
Лечение  
Анорхизм

8 ГЛАВА  
Ложный  
Врожденный  
Генетика  
Распространение  
Патогенез  
Клиника  
Диагноз  
Лечение  
Липоидный  
Прочие

9 ГЛАВА  
Общие при  
состоянии

10 ГЛАВА  
Некоторые  
Половое  
Психо-сексуальное  
Принципы  
Поздняя  
Влияние

11 ГЛАВА  
Тихонов В.  
гонад  
Литература



## 5 ГЛАВА

Дисгенезия семенных канальцев . . . . .	100
Генетика . . . . .	101
Распространение . . . . .	103
Патогенез . . . . .	104
Клиника . . . . .	108
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	115
Лечение . . . . .	116

## 6 ГЛАВА

Истинный гермафродитизм (амбисексуальность) . . . . .	117
Генетика . . . . .	117
Патогенез . . . . .	119
Клиника . . . . .	119
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	122
Лечение . . . . .	123

## 7 ГЛАВА

Ложный мужской гермафродитизм . . . . .	124
Генетика . . . . .	124
Распространение . . . . .	127
Патогенез . . . . .	127
Клиника . . . . .	131
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	139
Лечение . . . . .	140
Анорхидия . . . . .	141

## 8 ГЛАВА

Ложный женский гермафродитизм . . . . .	144
Врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников . . . . .	144
Генетика . . . . .	145
Распространение . . . . .	146
Патогенез . . . . .	147
Клиника . . . . .	155
Диагноз и дифференциальный диагноз . . . . .	166
Лечение . . . . .	171
Липоидная гиперплазия коры надпочечников . . . . .	176
Прочие формы женского псевдогермафродитизма . . . . .	176

## 9 ГЛАВА

Общие принципы дифференциальной диагностики интерсексуальных состояний . . . . .	179
--	-----

## 10 ГЛАВА

Некоторые вопросы психологии пола . . . . .	183
Половое поведение животных . . . . .	183
Психо-сексуальная ориентация . . . . .	186
Принципиальные установки диагностики пола . . . . .	190
Поздняя смена паспортного пола . . . . .	191
Влияние половых гормонов на половое поведение . . . . .	194

## 11 ГЛАВА

Тихонов В. А. Рентгенологические изменения при синдроме дисгенезии гонад . . . . .	200
Литература . . . . .	211



Леонид Лазаревич Либерман  
ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ  
ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Редактор *Т. И. Загребельная*  
Переплет художника *Л. А. Яценко*  
Художественный редактор *О. Н. Советникова*  
Технический редактор *Э. П. Выборнова*  
Корректор *А. А. Большаков*

Сдано в набор 16/VII 1966 г.  
Подписано к печати 6/X 1966 г.  
Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печ. л. 14,5+0,125 пл. вкл.  
Бум. л. 7,25+0,0625 бум. л. вкл.  
Уч.-изд. л. 14,91. ЛН—76. Заказ 1374.  
Тираж 10 000 экз. Цена 1 р. 14 к.  
Бумага типографская № 1,  
на вклейках — мелованная

Ленинградская типография № 4 Главполи-  
графпрома Комитета по печати при Совете  
Министров СССР, Социалистическая, 14.

Страница	
33	5 св
37	17 с
39	Таб
	2-я г
	2 св
	1
52	25 св
92	6
150	14
150	15

Л. Л. Либерман



### Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
33	5 сверху	гамма-глобулине- мии	агаммаглобулине- мии
37	17 снизу	Y-хромосом	хромосом
39	Табл. 3		
	2-я графа		
	2 снизу	XX/XXX	XXXX/XXXXY
	1 »	XXXX/XXXXY	XXXY/XXXXY
52	25 сверху	Xy/XY	Xy, XY
92	6 »	XO ← XY ← XY	XO ← Xy ← XY
150	14 »	3—9 мкг	3—9 мг
150	15 »	2 мкг	5 мкг

Л. Л. Либерман







1-10  
484053/188



171

MEADONNA  
1366



М. П. Тиберийская  
ВРОЖДЕНЫЯ ПОЛОВОГО РАЗВЯТЯ